

Hemangiomen: wanneer en hoe te behandelen

INLEIDING

Hemangiomen, ook wel aardbeivlekken genoemd, zijn benigne vasculaire tumoren. Ze komen voor bij ongeveer 4 tot 10% van de Kaukasische kinderen.^{1,2} Meisjes, prematuren en tweelingen hebben een grotere kans op het krijgen van een hemangioom.³

De meeste hemangiomen hebben een ongecompliceerd beloop en het beleid is dan ook in het algemeen afwachtend.⁴ Een deel van de hemangiomen vraagt echter een actieve aanpak. Een kwart van de kinderen met een hemangioom ontwikkelt complicaties en bij een derde daarvan is een interventie nodig.⁴ Voorbeelden van complicaties zijn pijn door ulceratie, bloedingen, cosmetische schade, destructie van onderliggend weefsel (bijvoorbeeld op de neus) of functionele problemen zoals visusverlies of bedreiging van het leven (bijvoorbeeld door een hemangioom in de keelholte). Deze complicaties kunnen bestreden of voorkomen worden door tijdige behandeling van hemangiomen die een verhoogd risico hebben op een gecompliceerd beloop.⁴ Een actieve aanpak is ook wenselijk wanneer verdere diagnostische evaluatie is aangewezen, zoals bij typen hemangiomen die kunnen passen bij een syndroom. In het verleden behandelde men hemangiomen soms langdurig

systemisch met prednison, maar sinds 2008 zijn bètablokkers (propranolol) de behandeling van eerste keus. Tot voor kort vond deze behandeling bijna alleen in gespecialiseerde tertiaire centra plaats, maar in toenemende mate gebeurt dat ook in andere ziekenhuizen. Vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel van propranolol – dat van atenolol is mogelijk nog gunstiger – gaat men er tegenwoordig sneller toe over om een hemangioom te behandelen.

Dit artikel beschrijft hoe een hemangioom dat verdere diagnostiek of behandeling behoeft, kan worden onderscheiden van de vele onschuldige hemangiomen. Daarnaast beschrijft het de behandelmogelijkheden.

PATHOGENESE EN BELOOP

Hemangiomen zijn de meest voorkomende vasculaire tumoren. Ze behoren samen met de vaatmalformaties tot de vaat-anomalieën [tabel 1], maar onderscheiden zich daarvan door hun groeipatroon [tabel 2]. In tegenstelling tot vaatmalformaties zijn hemangiomen bij de geboorte nog niet aanwezig; ze verschijnen in de eerste twee tot zes weken als een roze of bleke vlek met soms wat teleangiëctasieën [figuur]. Wel is er in de helft van de gevallen bij de geboorte al een precursorlaesie aanwezig in de vorm van een klein rood of blauw vlekje.⁵ Hierdoor is het onderscheid met een wijnvlek (capillaire vaatmalformatie) soms moeilijk te maken. De diagnose hemangioom wordt waarschijnlijker als het plekje een helderrode kleur krijgt en gaat groeien. De groeifase van een hemangioom duurt zo'n drie tot negen maanden.⁵ De groei is disproportioneel, waar de wijnvlek en de ooievaarsbeet proportioneel meegroeien met het kind. Na de groeifase is er gewoonlijk een stabiele periode, gevolgd door een spontane regressiefase. De

Samenvatting

Totté JEE, Breugem CC, De Graaf M, Toonstra J, Raphaël MF, Breur-Raymakers GJLM, Speleman L, Breur JMPJ, Pasmans SGMA. Hemangiomen: wanneer en hoe te behandelen. *Huisarts Wet* 2013;56(2):74-8.

De meeste hemangiomen op de kinderleeftijd hebben een gunstig beloop. Op basis van zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek kan de huisarts niet alleen een hemangioom van een vasculaire malformatie onderscheiden, maar ook een inschatting maken van een eventueel verhoogde kans op een gecompliceerd beloop. Bètablokkers zijn effectief gebleken bij hemangiomen en hebben een gunstig bijwerkingenprofiel. Behandeling in een vroeg stadium kan complicaties en zelfs levensbedreigende situaties voorkomen. Vroege doorverwijzing is daarom belangrijk. Dit artikel presenteert aandachtspunten om risicovolle hemangiomen snel te kunnen herkennen.

De goede ervaringen met bètablokkers hebben ertoe geleid dat de behandeling, die tot nog toe was voorbehouden aan expertisecentra, voor een deel kan worden overgedragen aan de tweede, en op termijn ook aan de eerste lijn. Een belangrijke rol daarbij speelt het KinderHuidhuis, een digitaal platform voor specialist, huisarts, verzorger en patiënt dat onder andere voorziet in de coaching van de behandelend arts vanuit het expertisecentrum.

De kern

- Hemangiomen hebben een kenmerkend groeipatroon dat ze onderscheidt van andere vasculaire afwijkingen.
- Sommige hemangiomen hebben een gecompliceerd beloop. Een actieve aanpak is gewenst om ze in een vroeg stadium te kunnen herkennen en zo nodig proactief te behandelen.
- Mogelijke complicaties zijn ulceratie, bloeding, functionele of cosmetische schade. Soms ontstaat ook een levensbedreigende situatie. Sommige hemangiomen zijn geassocieerd met een onderliggend syndroom.
- Bètablokkers zijn zeer effectief gebleken tegen hemangiomen en hebben de behandeling laagdrempeliger gemaakt. Atenolol lijkt even effectief als propranolol en lijkt ook minder bijwerkingen te hebben.
- Geprotocolleerde behandeling van hemangiomen met atenolol/propranolol kan momenteel voor een deel in de tweede lijn en mettertijd ook in de eerste lijn plaatsvinden, met digitale ondersteuning vanuit een expertisecentrum.

Figuur Hemangioom als roze verkleuring kort na de geboorte (A), en hetzelfde hemangioom na een aantal weken (B)



regressiefase wordt vaak ingeleid door een donkerrode en grijze verkleuring van het hemangioom. Ieder jaar gaat ongeveer 10% van de hemangiomen spontaan in regressie, zodat op de leeftijd van 4 jaar 40% van de hemangiomen in regressie is en op de leeftijd van zeven jaar 70%.⁶

TYPEN HEMANGIOMEN

Hemangiomen worden onderverdeeld in nodulaire hemangiomen, die gelokaliseerd en afgebakend zijn, en segmentale hemangiomen, die een plaque-achtige vorm hebben en een groter gebied van de huid beslaan.⁷ Bij segmentale hemangiomen is de kans op complicaties elfmaal zo groot als bij nodale.⁴ De meeste hemangiomen zijn oppervlakkig, maar sommige hebben ook een dieperliggende, subcutane component (gecombineerd hemangioom) en in zeldzame gevallen ligt het gehele hemangioom dieper in de huid. Deze subcutane hemangiomen zien eruit als een blauw of rood doorschijnende zwelling. Ze worden vaak pas later zichtbaar en gaan ook later in regressie.

INSCHATTING VAN DE RISICO'S

De gevolgen van het niet tijdig behandelen van een 'risicovol' hemangioom kunnen levenslang merkbaar blijven. Er zijn vijf soorten mogelijke complicaties: (1) ulceratie en bloeding, (2) functionele of (3) cosmetische schade, (4) het bestaan van een onderliggend syndroom en (5) het ontstaan van een levensbedreigende situatie (voor de kenmerken van risicovolle hemangiomen zie [tabel 3]).⁸

'Risicovolle' hemangiomen verdienen op korte termijn be-

oordeling door een gespecialiseerd arts. Spoed (doorverwijzing binnen enkele dagen) is geboden wanneer er al een complicatie is opgetreden, zoals ulceratie of functionele bedreiging van een orgaan. In Nederland zijn vier centra gespecialiseerd in diagnostiek en behandeling van hemangiomen: het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht, het Radboudziekenhuis te Nijmegen, het Emma Kinderziekenhuis te Amsterdam en het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.

Ulceratie

Ulceratie wordt gezien bij ongeveer 23% van de kinderen met een hemangioom.⁴ De kans op ulceratie neemt toe wanneer een hemangioom erg snel groeit en wanneer het zich bevindt op de mucosa of in de lichaamsplooiën (lies, oksel, perineaal, perioraal). Witgrijze verkleuring van het hemangioom vóórdat het kind 3 maanden oud is, kan wijzen op beginnende ulceratie. Ulceratie is vaak erg pijnlijk en adequate pijnstilling met paracetamol en soms morfine is een essentieel onderdeel

Abstract

Totté JEE, Breugem CC, De Graaf M, Toonstra J, Raphaël MF, Breur-Raymakers GJLM, Speelman L, Breur JMPJ, Pasmans SGMA. When and how should haemangioma be treated? *Huisarts Wet* 2013;56(2):74-8.

Most haemangiomas of infancy have a favourable course. With a careful history and physical examination, the general practitioner not only can distinguish between a haemangioma and vascular malformations, but also assess the potentially increased risk of complications. Haemangiomas can be treated effectively with beta-blockers such as propranolol in specialized centres, and a proactive policy is essential to prevent later damage or even life-threatening situations. Early referral is increasingly important. This articles present guidelines on how to recognize potentially dangerous haemangiomas. The beneficial effect of beta-blockers has resulted in doctors in primary and secondary care being involved in the treatment and follow-up of patients with haemangiomas. 'KinderHuidhuis', the Dutch digital platform for specialists, general practitioners, care providers, and patients interested in infant skin problems provides expertise and coaching for doctors involved in the treatment of these patients.

Tabel 1 Vaatanomalieën

Vasculaire tumoren	Vasculaire malformaties
hemangioom	capillaire malformatie (wijnvlek)
kaposiform hemangio-endothelioom	veneuze malformatie
tufted angioom	lymfatische malformatie
kaposisarcoom	arteriële malformatie
angiosarcoom	gemengde typen

Tabel 2 Kenmerken van hemangiomen

Diagnostiek	Kenmerk	Hemangioom	Vasculaire malformatie
Anamnese	aanwezig bij de geboorte	–	+
	groei	+	–
	involutie	+	–
	pijn	– °	+ †
	volumeverandering	–	+
	uitvloed	–	+ ‡
Lichamelijk onderzoek	wegdrukbaar	–	+ †
	volumeverandering (bij wisselen houding)	–	+ †
	pulsaties	+ §	+ °°
	verkalkingen	–	+ †
	hyper- of hypotrofie (van onderliggend weefsel)	–	+

° Ulceratie geeft pijn. † Veneuze malformatie. ‡ Lymfatische malformatie. § In proliferatiefase. °° Arterioveneuze malformatie.

van de behandeling. De wond kan infecteren, hetgeen de genezing belemmert en de pijn nog heviger maakt. Een breed-spectrumantibioticum is dan geïndiceerd.

Functionele schade

Hemangiomen op of nabij ogen, mond, neus en oren kunnen (permanente) functionele schade veroorzaken en leiden soms tot destructie van het onderliggende weefsel. Hemangiomen dicht bij het oog (binnen de orbitaand) kunnen druk geven op de oogbal en de cornea, en binnen korte tijd leiden tot strabisme, amblyopie of astigmatisme.⁹ Hemangiomen op de lip kunnen de voeding bemoeilijken en de ontwikkeling van kaak en tanden belemmeren.⁸ Hemangiomen op de neus kunnen onderliggende nasale structuren beschadigen en hemangiomen bij het oor kunnen de gehoorgang obstrueren en leiden tot (blijvend) gehoorverlies of ontsteking van de gehoorgang.⁸ Men moet alert zijn op een eventuele subcutane component: in dat geval kan het hemangioom een stuk bedreigender zijn dan het in eerste instantie lijkt.

Cosmetische schade

Van de meeste hemangiomen is na involutie niets meer zichtbaar, maar onderzoek heeft laten zien dat bij ongeveer 40% van de kinderen toch een restlaesie achterblijft.¹⁰ Deze kan variëren van milde pigmentatie of rimpeling van de huid tot een ernstige anatomische deformiteit. De introductie van veiligere en minder invasieve behandelmethode voor hemangiomen heeft ervoor gezorgd dat 'risico op cosmetische schade' steeds vaker een reden voor behandeling wordt. Van bepaalde typen hemangiomen weten we dat ze vaker een restlaesie achterlaten. Hemangiomen op neus, lip of oor laten eerder een permanent litteken achter. Bij gesteelde of hoog verheven hemangiomen blijft na involutie vaak overtollig vetachtig weefsel achter, en ook hemangiomen met een opvallend grote huidcomponent of een grote subcutane component geven vaker een restlaesie.⁵ In al deze gevallen moet de behandelend arts in overleg met de ouders een afweging maken tussen de nadelen van behandeling en het risico op cosmetische schade

met mogelijk psychologische gevolgen voor het kind. De locatie van het hemangioom speelt hierbij een belangrijke rol.

Syndroom

Grote segmentale hemangiomen in het gelaat kunnen onderdeel zijn van het PHACES-syndroom: *posterior fossa brain malformations, hemangioma, arterial cerebrovascular anomalies, cardiovascular anomalies, eye anomalies, sternal agenesis or supra-umbilical raphe*.¹¹

Segmentale hemangiomen op de onderste lichaamshelft, met name lumbosacraal, ter hoogte van de midline en perineaal, kunnen passen bij het LUMBAR-syndroom: *lower body hemangioma and other skin defects, urogenital anomalies and ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations and arterial anomalies, and renal anomalies*.^{12,13}

Bij deze segmentale hemangiomen is doorverwijzing wenselijk. In gespecialiseerde centra kan nadere diagnostiek plaatsvinden om een overigens zeldzame associatie met het PHACES- of het LUMBAR-syndroom aan te tonen of uit te sluiten.

Levensbedreigende situaties

Een hemangioom kan leiden tot levensbedreigende situaties als gevolg van luchtwegobstructie, hartfalen of bloedingen. Luchtwegobstructie kan voorkomen bij kinderen met een subglottisch hemangioom dat tijdens zijn groeifase de luchtweg afsluit. Een segmentaal hemangioom in het 'baardgebied' kan samengaan met een subglottisch hemangioom.¹⁴

Hartfalen en bloedingen kunnen het gevolg zijn van extracutane hemangiomen. Wanneer een kind vier of meer cutane hemangiomen heeft, is de kans op extracutane hemangiomen verhoogd. Deze zijn dan meestal gelokaliseerd in de lever.¹⁵

BEHANDELING VAN HEMANGIOMEN

Medicatie

Systemische corticosteroïden waren lange tijd de behandeling van eerste keus voor hemangiomen. Deze behandeling moest meestal langdurig worden volgehouden, was niet altijd effectief en gaf bovendien vaak bijwerkingen zoals hypertensie, groeiretardatie en osteoporose.¹⁶

In 2008 ontdekte men bij toeval dat de bètablokker propranolol een gunstig effect had op de groei van een hemangioom.¹⁷ Snel volgden er meer onderzoeken die dit spectaculaire effect bevestigden, en tegenwoordig is propranolol de behandeling van eerste keus bij hemangiomen. Het precieze werkingsmechanisme van bètablokkers bij hemangiomen is niet bekend, maar het effect berust waarschijnlijk op vasoconstrictie van capillairen, verminderde expressie van de vasculaire endotheliale groeifactor en verhoogde apoptose (geprogrammeerde celdood). Hierdoor verandert het hemangioom van kleur en vindt er minder angiogenese plaats, zodat het stopt met groeien of zelfs in regressie gaat.¹⁸ Recent is beschreven dat angiotensine II mogelijk een rol speelt bij de groei van hemangiomen; propranolol zou dan de involutie van het hemangioom bewerkstelligen via verlaging van de angio-

Tabel 3 Kenmerken van risicovolle hemangiomen

Aard van het risico	Kenmerk/locatie	Complicatie
Syndromen	gelaat, segmentaal	PHACES-syndroom
	onderste lichaamshelft, segmentaal (m.n. lumbosacraal, midline en perineaal)	LUMBAR-syndroom
Functionele schade	rondom oor/parotis gebied	otitis externa, gehoorverlies
	neus	destructie onderliggende nasale structuren
	rondom oog (binnen orbitarand)	astigmatisme, amblyopie, traanbuis occlusie
Ulceratie	mucosa, plooien	ulceratie
Levensbedreigend	baardregio/hals	luchtweg betrokken in hemangioom, ademhalingsproblemen
	lip	voedingsproblematiek
Cosmetisch	lip, oor, neuspunt, gesteeld, groot subcutaan hemangioom	kans op restschade na involutie
Multipale hemangiomen	≥ 4 hemangiomen	orgaanbetrokkenheid (meestal lever)

tensine-II-spiegel.¹⁹ Bij de behandeling moet men wel rekening houden met de bekende bijwerkingen van niet-selectieve bètablokkers, zoals hypoglykemie bij vasten, bronchiale hyperreactiviteit, hypotensie, onrustige slaap en obstipatie of diarree.²⁰ Deze bijwerkingen zijn soms een reden om de behandeling te stoppen. Tot nog toe is het effect van propranolol in slechts één gerandomiseerd onderzoek bevestigd.²¹ De optimale dosering en de langetermijneffecten bij in principe gezonde kinderen zijn niet onderzocht.

Idealiter zal men een risicovol hemangioom zo vroeg mogelijk in de proliferatiefase willen behandelen, dus liever proactief dan reactief. Het kind moet daarvoor worden doorverwezen naar een expertisecentrum, waar een multidisciplinair team bekijkt of additioneel onderzoek dan wel een interventie nodig is. Is behandeling met een bètablokker geïndiceerd, dan wordt vooraf het risico op bijwerkingen beoordeeld. Is de behandeling eenmaal gestart, dan komt het kind in een follow-uptraject waarin het effect van de medicatie geëvalueerd wordt en eventuele bijwerkingen nauwlettend geregistreerd worden. In het begin vindt die controle elke twee weken plaats, later elke twee maanden. De dosering en de duur van de behandeling hangen af van het type hemangioom, de behandelindicatie en de leeftijd bij aanvang van de behandeling. Over het algemeen moet de behandeling doorgaan tot het hemangioom in de stabiele fase is gekomen, gemiddeld rond de leeftijd van 1 jaar. Bij eerder staken van de bètablokker treedt vaak rebound-groei op.

Chirurgie

Chirurgische behandeling kan overwogen worden wanneer na de involutie een restlaesie achterblijft. Roodheid en teleangiectasiën kunnen soms met een laser behandeld worden en overtollig vetweefsel kan in sommige gevallen geëxideerd worden. Op welke leeftijd men kan overgaan tot reconstructieve chirurgie is controversieel. De involutie van een hemangioom kan tot twaalf jaar in beslag nemen, maar vaak ontstaat de wens tot reconstructieve chirurgie al rond de schoolleeftijd.

Chirurgische behandeling is soms ook vroeg in de proliferatiefase nodig om functionele schade te voorkomen. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij een snel groeiend hemangioom vlak bij het oog.

Een andere specifieke indicatie voor chirurgie is een nodulair hemangioom op de behaarde hoofdhuid. Dit kan, vooral als er ulceratie heeft plaatsgevonden, op latere leeftijd alopecia geven.

Toekomstige ontwikkelingen

Vanwege het bijwerkingenprofiel van propranolol, een niet-selectieve bètablokker, is men begonnen kinderen te behandelen met het bèta-1-selectieve atenolol om de kans op bèta-2-receptorgebonden bijwerkingen zoals hypoglykemie en bronchiale hyperreactiviteit te verminderen. De eerste resultaten wijzen er op dat atenolol even effectief is als propranolol en minder bijwerkingen heeft. Met name hypoglykemieën, bronchiale hyperreactiviteit en onrustig slapen treden minder vaak op,²² dit laatste wellicht doordat atenolol hydrofiel is en de bloedschermbarrière nauwelijks passeert.²³ Men onderzoekt ook de mogelijkheid om in de toekomst kleine hemangiomen te behandelen met lokaal aangebracht propranolol en timolol.

DE ROL VAN DE HUISARTS

De jeugdgezondheidsarts en de huisarts hebben een belangrijke rol bij het tijdig herkennen van hemangiomen met een grote kans op een gecompliceerd beloop of onderliggend syndroom. Overleg en verwijzing naar een gespecialiseerd centrum zijn dan geboden.

Het komt erop aan de hemangiomen die 'risicovol' zijn in een zo vroeg mogelijk stadium te herkennen en te onderscheiden van de onschuldige hemangiomen. Naar verwachting zullen de tweede en in de toekomst ook de eerste lijn een belangrijkere rol kunnen krijgen in de follow-up van de behandeling van hemangiomen, ondersteund door een expertisecentrum middels het digitale KinderHuidhuis.

Follow-up onder begeleiding

Met de bètablokkers is momenteel zodanige ervaring opgedaan dat men besloten heeft de behandeling niet meer alleen binnen de tertiaire expertisecentra te geven, maar voor een deel over te dragen aan de tweede en mogelijk ook eerste lijn, met digitale coaching vanuit het expertisecentrum. Onder andere om vorm te geven aan die coaching is eind 2012 het KinderHuidhuis (www.huidhuis.nl) van start gegaan. Dit landelijke digitale kennis- en interactieplatform voor patiën-

ten, ouders/verzorgers en zorgprofessionals is een gezamenlijk project van de domeingroep Kinderdermatologie van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie, de afdeling Dermatologie/allergologie van het UMC Utrecht, het digitale patiëntendossier 'Patiënt 1' en de multidisciplinaire werkgroep die betrokken is bij het opstellen van de JGZ-richtlijn Huidafwijkingen.

Kinderen met hemangiomen worden, na het instellen van de behandeling in het expertisecentrum, verder gevolgd door de behandelend arts in de buurt van de patiënt. Deze kan via het digitale KinderHuidhuis overleggen over het effect van de behandeling, de bijwerkingen en het aanpassen of stoppen van de therapie. In de aanloopperiode verzorgt alleen het Centrum voor Aangeboren Vaatafwijkingen Utrecht (CAVU) de coaching, daarna zal ook coaching vanuit de andere gespecialiseerde centra mogelijk worden (voor de adressen, zie www.hevas.eu).

Digitale informatiekanalen

Er zijn diverse andere websites waar ouders en zorgverleners informatie kunnen krijgen. De website www.aardbeivlek.nl biedt met een hemangioomtest meer inzicht in het complicatierisico van een hemangioom, en men kan er ook een e-consult aanvragen. De website www.hevas.eu van de Nederlandse ouder- en patiëntenvereniging voor hemangiomen en vasculaire malformaties geeft een overzicht van de expertisecentra in Nederland en bevat de nieuwste landelijke adviezen en richtlijnen inzake hemangiomen. De website www.huidhuis.nl ontsluit specialistische kennis voor kinderen, ouders en professionals, en bevat ook ziektespecifieke richtlijnen (zoals de JGZ-richtlijn Huidafwijkingen). ■

LITERATUUR

- Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25:168-73.
- Hoornweg MJ, Smeulders MJC, Van der Horst CMAM. Prevalentie en kenmerken van hemangiomen bij jonge kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2455-8.
- Metry D. Update on hemangiomas of infancy. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:373-7.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118:882-7.
- Chang L, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Barzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-7.
- Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:117-23.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: Clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567-76.
- Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma, part II: Risks, complications and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1254-60.
- Dubois J, Milot J, Jaeger BL, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: Is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:614-9.
- Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: When to worry, what to do. *Arch Dermatol* 2000;136:905-14.
- Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome: The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996;132:307-11.
- Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, Adams D, Baselga E, Haggstrom AN, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile haemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatr* 2010;157:789-94.
- Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010;157:795-801.
- Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a 'beard' distribution. *J Pediatr* 1997;131:643-6.
- Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol* 1986;3:145-52.
- Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1616-23.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010;163:269-74.
- Irinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:759-65.
- De Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:320-7.
- Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:259-66.
- Raphaël MF, De Graaf M, Breugem CC, Pasmans SG, Breur JM. Atenolol: A promising alternative for propranolol in the treatment of hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:420-1.
- Westerlund A. Central nervous system side-effects with hydrophilic and lipophilic beta-blockers. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28 Suppl:73-6.