

Tratamiento con vincristina de tres tumores vasculares con fenómeno de Kasabach-Merritt

María Rosa Cordisco¹, Alejandro Olivera¹, Agustina Lanoèl¹, Paola Stefano¹, Aurora Feliu Torres², Gabriela Sciuccati², Patricia Bellani³, Daniel Wright³, Julio Goldberg⁴, Adrián Martín Pierini¹.

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Neonatología, Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Dermatol Pediatr Lat 2007; 5(2): 139-146.

Resumen

El fenómeno de Kasabach-Merritt (FKM) es una coagulopatía por consumo que se presenta en las primeras semanas de la vida. Se caracteriza por presentar coagulopatía por consumo, con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, asociado a un tumor vascular. El objetivo de este trabajo es presentar tres pacientes con tumores vasculares que manifestaron FKM y fueron tratados con vincristina como droga de segunda línea, atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. Dos pacientes presentaron el tumor al nacimiento y otro a partir de los dos meses de vida. Dos fueron niñas y uno varón. Todos los pacientes tenían una trombocitopenia severa ($3\ 000/mm^3$), bajos niveles de fibrinógeno y dímero D elevado. Los tumores estaban localizados en región proximal de miembro inferior, tronco y miembro superior, y región cervical. Ninguno de nuestros pacientes tuvo compromiso de órganos internos. El diagnóstico histológico en dos de ellos fue de hemangioendoteloma kaposiforme (HEK). Los corticoides fueron el tratamiento de primera línea: metilprednisona 3mg/kg/día por vía oral. En un paciente el tumor continuó creciendo a pesar de haber asociado interferón alfa 2 a la corticoterapia y realizarle secundariamente una embolización. Dada la falta de respuesta clínica y hematológica, se decidió iniciar tratamiento con vincristina 1mg/m²/dosis/IV semanal. Todos los pacientes normalizaron los parámetros hematológicos, con franca mejoría clínica, dos pacientes a la quinta y otro a la sexta dosis de vincristina, con involución gradual del tamaño del tumor. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones secundarias al tratamiento ni recidivas de su enfermedad a la fecha. La duración promedio de tratamiento fue de 35 ± 6 días. Podemos concluir que el uso de vincristina es considerado en la actualidad una droga de segunda línea en el tratamiento de tumores vasculares con FKM.

Palabras clave: Fenómeno de Kasabach-Merritt; Tumor vascular; Hemangioendothelioma Kaposiforme; Vincristina.

Abstract

Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) is a consumptive coagulopathy that typically presents in the first few weeks of life. It is characterized by a triad of vascular tumor, thrombocytopenia and coagulopathy. We reviewed the clinical and hematologic data and response to therapeutic with vincristine in three patients who had a vascular tumor and KMP at the Dermatology Department of Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

Correspondencia
Dra. María Rosa Cordisco
Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P.
Garrahan
Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico:
mariacordisco2000@gmail.com
Recibido: 02/07/07
Aprobado: 10/08/07

Tumors were present at birth in two patients and in one at two months old. Two were girls and one was a boy. All patients had severe thrombocytopenia (Lowest platelets count 3 000/mm³), consumption of fibrinogen and lower D-dimer levels. Tumors were localized on proximal lower limb, trunk and upper limb and cervical area. None of our patients had internal involvement. Histopathology finding in two of them was kaposiform hemangioendothelioma. First line of treatment was prednisolone 3-5mg/kg/day. In one patient the tumor size continued to increase in spite of simultaneous treatment with corticosteroid and interferon alfa-2a plus embolization. After corticosteroids treatment failure, correction of coagulopathy and tumor regression occurred in our three patients after 5 to 6 doses of vincristine 0.5-1mg/m² IV weekly with almost complete tumor regression and correction of coagulopathy. The average duration of treatment was 35±6days. None of the patients developed complications due to this intervention nor experienced recurrence of the tumor. The use of vincristine is currently a second line treatment of vascular tumors with KMP.

Key words: Kasabach-Merritt phenomenon; Vascular tumor; Kaposiform hemangioendothelioma; Vincristine.

Introducción

El fenómeno de Kasabach-Merritt (FKM) es un fenómeno biológico caracterizado por la presencia de un tumor vascular asociado a trombocitopenia severa y anemia hemolítica microangiopática, que conlleva al desarrollo de una coagulopatía por consumo. Este fenómeno está asociado con una alta tasa de morbi-mortalidad del 20-30%^{1,2}. Más del 80% de los casos se desarrollan en el primer año de vida y en el 50% al nacimiento^{1,2}.

Kasabach y Merritt describieron en 1949 el primer caso de un infante con una masa congénita de rápido crecimiento asociada con trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica y coagulopatía; estos autores consideraron que se trataba de un hemangioma capilar, por lo cual durante muchísimos años se interpretó el FKM como una complicación de los "grandes hemangiomas infantiles". Sin embargo, en 1997 Enjolras y cols. y Sarkar y cols.^{1,2} reconocieron que el FKM no era una complicación de los hemangiomas de la infancia sino de otros tumores vasculares como el hemangioendoteloma kaposiforme (HEK) y el angioma "tufted".

Existen dos objetivos terapéuticos: en primer lugar, el control de la coagulopatía y trombocitopenia y, por otro lado, la erradicación del tumor. Numerosos regímenes terapéuticos han sido ensayados con resultados inconstantes. La elección de las distintas modalidades

terapéuticas es empírica y ningún tratamiento es universalmente beneficioso, debiendo adecuarse a cada paciente y situación clínica³. Varias alternativas terapéuticas han sido utilizadas, sin una clara evidencia de la superioridad entre una u otra, debido al escaso número de pacientes y a la necesidad de utilizar diferentes terapéuticas dado la alta tasa de mortalidad de esta patología⁴. Agentes antifibrinolíticos², inhibidores de la agregación plaquetaria⁵, radioterapia^{6,7}, cirugía^{8,9}, embolización²⁻¹⁰, corticoides sistémicos^{11,12}, interferón alfa 2a^{13,14} y agentes quimioterápicos, incluyendo vincristina¹⁵, han sido utilizados.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar los hallazgos clínicos, estudios por imágenes, de laboratorio e histopatología de los pacientes que presentaron tumores vasculares con FKM y requirieron tratamiento con vincristina en el Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Casos clínicos

Caso clínico 1. Niña, recién nacida de término y peso adecuado para edad gestacional, que ingresa a los 25 días de vida por una tumoración presente desde el nacimiento, con aumento de tamaño y consistencia, de superficie lisa y brillante, tensa, abollonada, con extensos fenómenos hemorragíparos, que comprometía muslo hasta región perineal y

vulva (Fig. 1). Al ingreso presentaba como parámetros de laboratorio: hemoglobina 5.5g/dl, recuento plaquetario 3 000/mm³, tiempo de protrombina 38%, KPTT 136 segundos, fibrinógeno 46mg/dl y dímero D 64ug/ml. La ecografía cerebral y abdominal, el ecocardiograma y el fondo de ojo fueron normales. La RMI evidenció una formación heterogénea que invadía en forma local al tejido celular subcutáneo y el músculo (Fig. 2 y 3).

Requirió numerosas transfusiones de plaquetas, crioprecipitados y concentrado de facto-



Fig. 1. Caso 1 (pre-tratamiento): tumor de superficie lisa y brillante, duro, con fenómenos hemorrágicos alrededor del mismo.

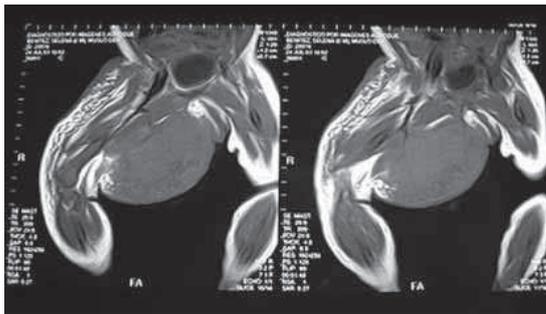


Fig. 2. RMI T1 coronal sin contraste. Tumor hipointenso.

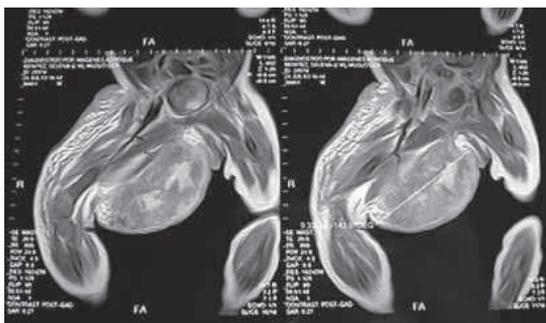


Fig. 3. RMI T1 coronal con contraste. Realce heterogéneo, áreas focales con imágenes de mayor vascularización y otras focales quísticas.

res. Comenzó tratamiento con metilprednisona 3mg/kg/día por vía oral. A los siete días de tratamiento, debido a la presencia de sepsis por estafilococo dorado y empeoramiento de su coagulopatía, comienza con interferón alfa 2a 3 000 000U/m²/dosis por vía endovenosa, cumpliendo 90 días de tratamiento. La paciente desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva, decidiéndose realizar embolización del tumor. Dada la escasa respuesta al tratamiento instaurado, se inicia vincristina 1mg/m²/dosis semanal por vía endovenosa. Requirió seis dosis para mejorar su coagulopatía, con disminución gradual de la tumoración durante el tratamiento y continuó haciéndolo luego del mismo.

Actualmente, presenta tumor residual que compromete porción del muslo afectado (Fig. 4), confirmado por imágenes, pero no ha vuelto a presentar signos de coagulopatía a la fecha. No presentó ningún efecto adverso referido a la medicación.



Fig. 4. Caso 1 (post-tratamiento): Tumor disminuido de tamaño, con zonas de ulceración y púrpura de bordes netos circundando a la lesión.

Caso clínico 2. Niña, producto de embarazo no controlado, recién nacida de término y peso adecuado para edad gestacional, que ingresa a las 48 horas de vida por presentar una tumoración congénita cervico-facial derecha, rojoviolácea, de bordes netos y consistencia dura, que se extiende hacia mejilla derecha por delante y región occipital por detrás (Fig. 5). Además, presentaba ictericia generalizada y palidez marcada de mucosas. Hallazgos de laboratorio al ingreso: hemoglobina 7g/dl, recuento de plaquetas 5 000/mm³, tiempo de protrombi-

na 60%, KPTT 42 segundos, fibrinógeno 56mg/dl, dímero D 4ug/ml. Ecografía cerebral, abdominal, ecocardiograma y fondo de ojo fueron normales. La RMI informó una formación heterogénea, con numerosas estructuras con vacío de señal por flujo en su interior, que reforzaban con contraste, y otras con señal intermedia. Dado el estado crítico de la paciente no se realizó estudio histológico de la lesión hasta finalizado el tratamiento, que posteriormente confirmó el diagnóstico de HEK.



Fig. 5. Caso 2 (pre-tratamiento): Tumor rojo-violáceo, de bordes imprecisos y consistencia dura.

Inició tratamiento desde el ingreso con metilprednisona 3mg/kg/día por vía oral, además de soporte con transfusiones de plaquetas y crioprecipitados. A los ocho días, debido al deterioro clínico de la niña por la presencia de celulitis y progresión de la coagulopatía, se decide comenzar con vincristina 1mg/m²/dosis semanal por vía endovenosa. La paciente requirió cinco dosis de vincristina, con las cuales resolvió completamente su coagulopatía y disminución franca de la tumoración, pero con persistencia de la misma hasta la fecha (Fig. 6). No presentó efectos adversos relacionados con la medicación utilizada ni recidiva de la coagulopatía.

Caso clínico 3. Niño, segundo gemelar, sin antecedentes perinatológicos de relevancia, que presenta desde los dos meses de vida una mácula eritematosa a nivel del hombro sobre cicatriz de vacunación con BCG. Requirió dos internamientos previos por tumefacción de dicha lesión, interpretándose el cuadro como



Fig. 6. Caso 2 (post-tratamiento): Tumor, de menores dimensiones, blando y con leve eritema en superficie.

celulitis versus becegeítis, recibiendo antibióticos por vía parenteral y descartando tuberculosis por catastro y cultivo de la lesión. A la edad de seis meses, comienza en forma repentina con aumento de tamaño y consistencia de la lesión, formando una tumoración eritemato-violácea, indurada por sectores, que se extendía desde el brazo derecho con compromiso del hombro y axila hasta el pectoral homolateral, e inmovilización del miembro afectado (Fig. 7). Datos del laboratorio al ingreso: hemoglobina 7g/dl, recuento de plaquetas 16 000/mm³, tiempo de protrombina 54%, KPTT 70seg, fibrinógeno 87mg/dl, dímero D 64ug/ml. La ecografía abdominal y cerebral, el ecocardiograma y el fondo de ojo fueron normales. Se realizó RMI que evidenció una formación que comprometía partes blandas y músculo. La biopsia confirmó el diagnóstico de HEK.



Fig. 7. Caso 3 (pre-tratamiento): Tumor eritemato-violáceo, indurado por sectores, con inmovilización del miembro afectado.

Requirió transfusiones de plaquetas y crioprecipitados, iniciando tratamiento con metilprednisona 3mg/kg/día por vía oral, presentando mejoría clínica y aumento progresivo del recuento plaquetario a los dos días de tratamiento. Sin embargo, a los 12 días de iniciado el tratamiento con corticoides, presenta expansión del tumor y nuevos signos de coagulopatía por consumo, motivo por el cual comienza tratamiento con droga de segunda línea: vincristina 1mg/m²/dosis semanal por vía endovenosa. El paciente presentó disminución paulatina del tamaño del tumor y resolución de su complicación hematológica al término de la quinta dosis. Completó en total siete pulsos de vincristina y actualmente se encuentra en seguimiento, sin signos de coagulopatía, con persistencia de mínima lesión tumoral limitada a la región axilar (Fig. 8).

Todos nuestros pacientes presentaron el tumor vascular antes de los dos meses de vida. Dos eran de sexo femenino y uno masculino. Los tumores comprometían la región cervicofacial, cintura escapular y pelviana, con afección



Fig. 8. Caso 3 (post-tratamiento): Tumor, de menores dimensiones, con eritema violáceo por sectores y recuperación de la movilidad del miembro afectado.

del miembro correspondiente. Ninguno presentó compromiso de órganos internos. Dos de ellos desarrollaron la coagulopatía asociada desde el nacimiento y otro a los seis meses de vida. Se realizó estudio histopatológico a dos de los pacientes, uno durante el FKM y otro en forma diferida dado el estado crítico del paciente. El diagnóstico en ambos fue de HEK (Tabla 1, Fig. 9 y 10).

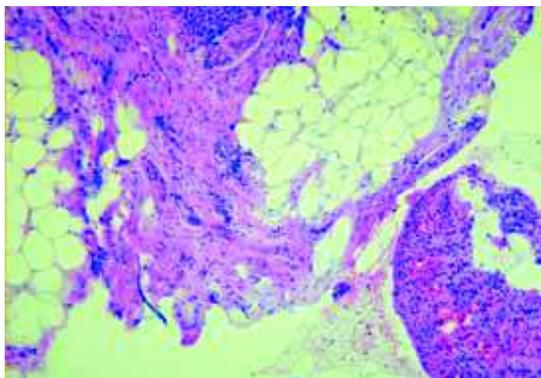


Fig. 9. En dermis profunda se observa una proliferación de células que delimitan luces vasculares, adoptando una forma lobular. H/E 40X.

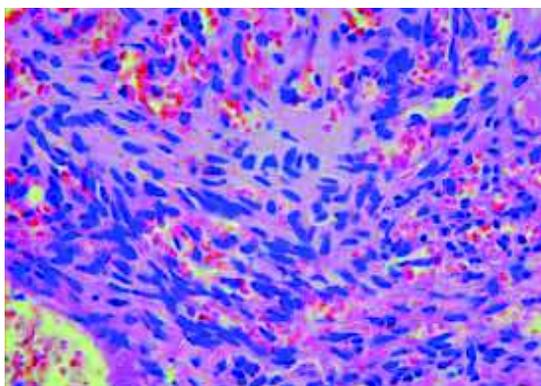


Fig. 10. Células de aspecto fusiforme dispuestas en paralelo que delimitan luces vasculares estrechas, con eritrocitos en su interior. H/E 100X.

Tabla 1. Datos clínicos e histológicos, pacientes con tumores vasculares con fenómeno de Kasabach-Merritt.

Caso	Sexo	Edad de aparición del TV ¹	Localización del TV	Edad de inicio del FKM ²	Diagnóstico histológico
1	Femenino	Nacimiento	Muslo	20 días	-
2	Femenino	Nacimiento	Cervico-facial	2 días	HEK ³
3	Masculino	Dos meses	Hombro, axila y brazo	6 meses	HEK

¹ TV: tumor vascular

² FKM: fenómeno de Kasabach-Merritt

³ HEK: hemangioendotelioma kaposiforme.

El recuento de plaquetas previo al inicio del tratamiento con vincristina fue de 12000 a 13000/mm³; el promedio de fibrinógeno 88mg/dl (rango entre 78 y 101) y los tres pacientes presentaban dímero D elevado. Se realizó RMI a los tres pacientes, todos presentaron como hallazgos compartidos una formación con compromiso difuso de partes blandas, isointensa al músculo en T1 e hiperintensa en T2.

Los tres pacientes comenzaron tratamiento como droga de primera línea con metilprednisona a 3mg/kg/día por vía oral. Dada la falta de respuesta clínica y hematológica, se decidió iniciar tratamiento con vincristina a 1mg/m²/dosis semanal por vía endovenosa. Uno de ellos, previo a la incorporación de esta droga, requirió interferón alfa 2a y embolización del tumor. La duración promedio del tratamiento fue 35±6 días. Esto corresponde a respuesta terapéutica en un paciente a la sexta dosis de vincristina y otros dos a la quinta dosis (Fig. 11).

Los tres pacientes presentaron una evidente disminución del tamaño del tumor durante el

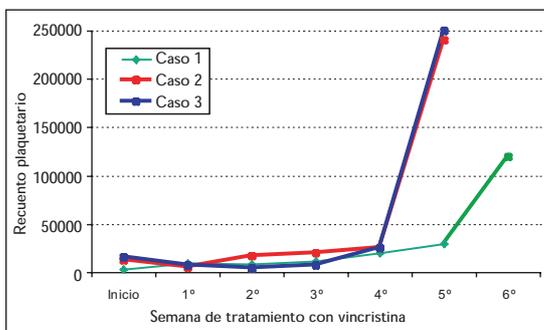


Fig. 11. Recuperación del recuento plaquetario según dosis de vincristina recibidas.

tratamiento con vincristina, que no pudo conseguirse con los anteriores tratamientos recibidos, y persistió la involución gradual durante sus controles. La recuperación del recuento plaquetario por encima de 20000/mm³ (plaquetopenia severa) fue de tres semanas para los tres pacientes y por encima de 150000/mm³ (límite inferior normal) fue de seis semanas para un paciente y cuatro semanas para los otros dos (Tabla 2).

El tiempo de seguimiento de los pacientes desde que comenzaron tratamiento con vincristina fue entre 14 y 29 meses. Ningún paciente presentó complicaciones secundarias al tratamiento ni recidivas de su enfermedad a la fecha.

Discusión

Dada la multiplicidad de tratamientos utilizados para el FKM y la ausencia de clara evidencia de utilidad de uno frente a otro, el tratamiento de éste se basa en la prueba terapéutica de un agente y si no se obtienen resultados, rotar a otro¹⁶. Sin lugar a dudas, todos estos pacientes requieren internamiento inmediato necesitando en muchos casos reposición de plaquetas, glóbulos rojos, concentrado de factores y/o crioprecipitados destinados a corregir las alteraciones hematológicas que ponen en peligro la vida del paciente.

Los corticosteroides son utilizados como droga de primera línea de tratamiento médico seguido o en combinación con antiagregantes plaquetarios y/o interferón alfa 2a. Sin embar-

Tabla 2. Evolución y tiempo de respuesta clínica y hematológica, pacientes con tumores vasculares con fenómeno de Kasabach-Merritt tratados con vincristina.

Caso	Disminución de la lesión durante y al final del tratamiento	Persistencia de lesiones al final del tratamiento	Recuento plaquetario inicial	Recuperación (semanas)	
				≥20 000	≥150 000
1	Sí	29 meses	3 000/mm ³	3	6
2	Sí	14 meses	5 000/mm ³	3	4
3	Sí	15 meses	16 000/mm ³	3	4

go, debido a las complicaciones neurológicas relacionadas al interferón, el uso de otros agentes terapéuticos como la vincristina y otros quimioterápicos están ganando terreno, para lograr frenar el crecimiento tumoral¹⁴. Es lógico que tumores con rápido crecimiento con actividad angiogénica acelerada respondan a la quimioterapia, especialmente aquellos considerados como tumores de bajo grado de malignidad como el HEK¹⁷. Así, se ha utilizado como monodroga ciclofosfamida¹⁸ y en combinación con otros vincristina, actinomicina y ciclofosfamida¹⁹.

Hasta el año 2002, existían publicaciones aisladas respecto al uso de vincristina en FKM²⁰⁻²². Pero ese mismo año, Haisley-Royster y cols.¹⁵ publicaron una revisión multicéntrica de 15 pacientes con FKM tratados con vincristina, presentándola como una posibilidad terapéutica de relativa eficacia, sin bien, hacen falta estudios prospectivos para validarlo.

En nuestro estudio hemos podido destacar que el diagnóstico histopatológico de las biopsias quirúrgicas realizadas en dos de nuestros pacientes fue de HEK, y no verdaderos hemangiomas de la infancia^{1,2}. Sus características clínicas también nos permiten diferenciar estos dos tumores vasculares. Los HEK son congénitos y se encuentran presentes al nacimiento¹⁷. Son tumores de mayor consistencia y la piel que comprometen se torna purpúrica y edematosa. Tienen un crecimiento rápido, de semanas a escasos meses y predilección por tronco, extremidades y retroperitoneo^{23,24}.

Si bien ninguno de nuestros pacientes presentó compromiso interno, al igual que otras publicaciones¹, todos presentaron los aspectos señalados para este tipo de tumor.

Consumo de factores de la coagulación con moderada plaquetopenia suele ser también una complicación de las malformaciones venosas o venolinfáticas de bajo flujo^{25,26}. También se han publicado algunos casos de hemangiomas congénitos rápidamente involutivos (RICH) asociado a trombocitopenia, bajos niveles de fibrinógeno y dímero D elevados, aunque estas

alteraciones resuelven espontáneamente sin tratamiento^{27,28}.

En la actualidad, sabemos que el HEK y no los hemangiomas de la infancia son los que desarrollan FKM^{1,2,29}, el cual está caracterizado por la presencia de una trombocitopenia severa ($<20\ 000/\text{mm}^3$)^{1,2,4}, disminución del fibrinógeno y aumento de los niveles de dímero D. Todos nuestros pacientes presentaron trombocitopenia severa asociada a consumo de factores, previo al inicio del tratamiento.

El HEK también puede ser distinguido de los hemangiomas de la infancia por sus características de patrón de crecimiento infiltrativo, endotelio ahusado o fusiforme, microtrombos y presencia de hemosiderina¹⁷. Este tumor vascular presenta semejanzas histológicas con el angioma "tufted" en asociación con vasos simil-linfáticos, y se ha llegado a postular que forman parte de un mismo espectro de tumores vasculares^{1,2,30}. Considerándose en la actualidad que HEK y el angioma "tufted" son los tumores en los cuales se desarrolla el FKM.

La vincristina fue utilizada en nuestro trabajo como droga de segunda línea de tratamiento en pacientes no respondedores a los corticosteroides. En coincidencia con el estudio de Haisley-Royster y cols.¹⁵, el uso de vincristina permitió arribar a la normalización del recuento plaquetario en todos los pacientes y resolución definitiva de la coagulopatía por consumo, sin evidencias a la fecha de recidivas. A la vez, si bien se evidenció una disminución de la tumoración en todos los pacientes durante el tratamiento, y aún después de la finalización de los pulsos del mismo, la respuesta clínica fue más lenta en comparación con la respuesta hematológica. La droga fue bien tolerada por todos los pacientes, sin manifestación de efectos adversos.

Por todo lo expuesto, aportamos tres casos nuevos de tumores vasculares que manifestaron FKM y fueron tratados con vincristina de manera exitosa, complementando los estudios ya realizados. Queda pendiente la posibilidad de nuevos trabajos prospectivos que avalen en forma definitiva nuestros hallazgos.

Referencias bibliográficas

1. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(6):1377-86.
2. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr.* 1997;130(4):631-40.
3. Maguiness S, Guenther L. Kasabach-merritt syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2002;6(4):335-9.
4. Hall G. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2001;112(4):851-62.
5. Dresse M, David M, Hume H, Blanchard H, Russo P, Van Doesberg N, et al. Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with prednisone and epsilon-aminocaproic acid. *Pediatr Hematol Oncol.* 1991;8, 329-34.
6. Hesselmann S, Micke O, Marquardt T, Baas S, Bramswig J, Harms E, et al. Kasabach-Merritt syndrome: a review of the therapeutic options and a case report of successful treatment with radiotherapy and interferon alpha. *Br J Radiol.* 2002;75(890):180-4.
7. Atahan I, Cengiz M, Ozyar E, Gurkaynak M. Radiotherapy in the management of Kasabach-Merritt syndrome: a case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(7):471-6.
8. Drolet B, Scott L, Esterley N, Gosain A. Early surgical intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon. *J Pediatr.* 2001;138(5):756-8.
9. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(4):321-8.
10. Sato Y, Frey E, Wicclund B, Kisker C, Smith W. Embolization therapy in the management of infantile hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Radiol.* 1987;17:503-4.
11. Ozxoylu S. Megadose methylprednisolone for Kasabach-Merritt syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003;162(7-8):562.
12. El-Dessouky M, Azmy A, Raine P, Young D. *J Pediatr Surg.* 1998;23,109-111.
13. Deb G, Jenkner A, De Sio L, Boldrini R, Bosman C, Standoli N, et al. Spindle cell (Kaposiform) hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome in an infant: successful treatment with alpha-2A interferon. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(5):358-61.
14. Biban P. Kasabach-Merritt syndrome and interferon alpha: still a controversial issue. *Arch Dis Child.* 2003;88(7):645-6.
15. Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, Garzon M, Lee M, Oranje A, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24(6):459-62. Erratum in: *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24(9):794.
16. Shin H, Ryu K, Ahn H. Stepwise multimodal approach in the treatment of Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Int.* 2000; 42(6):620-4.
17. Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):559-68.
18. Blei F, Karp N, Rofsky N, Rosen R, Greco MA. Successful multimodal therapy for kaposiform hemangioendothelioma complicated by Kasabach-Merritt phenomenon: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 1998;15(4):295-305.
19. Hu B, Lachman R, Phillips J, Peng SK, Sieger L. Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20(6):567-9.
20. Payarols J, Mansferrer J, Bellvert C. Treatment of life threatening hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med.* 1995;333:69.
21. Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy. *Arch Dermatol.* 1997;133(12):1573-8.
22. Moore J, Lee M, Garzon M, Soffer S, Kim E, Saouaf R, et al. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg.* 2001;36(8):1273-6.
23. Cooper JG, Edwards SL, Holmes JD. Kaposiform haemangioendothelioma: case report and review of the literature. *Br J Plast Surg.* 2002;55(2):163-5.
24. Beaubien ER, Ball NJ, Storwick GS. Kaposiform hemangioendothelioma: a locally aggressive vascular tumor. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(5 Pt 2):799-802.
25. Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L (2002) Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab.*
26. Mazereeuw-Hautier J, Syed S, Leisner RI, Harper JL. Extensive venous/lymphatic malformations causing life-threatening haematological complications. *Br J Dermatol.* 2007; 157:558-63.
27. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Fuyama Y, et al. Successful transcatheter arterial embolization of a giant hemangioma associated with high output cardiac failure and Kasabach Merrit syndrome in a neonate: a case report. *J perinat Med.* 1999; 27:399-403.
28. Baselga E., Garzón M., Blei F, Cordisco M. Rapid Involuting Congenital Hemangioma associated with coagulopathy : Seven new cases. In press.
29. Mendoza A, Tamayo L, Sanz C, Maldonado R. Histopathology of vascular lesions found in Kasabach-Merritt syndrome: review based on 13 cases. *Ped Dev Path.* 2000;556-60.
30. Enjolras O, Mulliken JB, Wassef M, Frieden IJ, Rieu PN, Burrows PE, et al. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(2 Pt 1):225-35.