

J. González de Dios, M. Moya Benavent,
Y. Herranz Sánchez, M. Juste Ruiz,
R. González Montero

An Esp Pediatr 1996;44:179-183.

Introducción

Los hemangiomas son las malformaciones vasculares más frecuentes, que adquieren dos patrones histológicos principales: capilar y cavernoso. La historia natural del hemangioma cavernoso se caracteriza por un crecimiento postnatal rápido durante 8 a 18 meses (fase proliferativa), seguido de una fase de estabilización y posteriormente una fase muy lenta de regresión que puede durar de 5 a 8 años (fase involutiva). El índice de remisión no se relaciona con la edad ni con el sexo, duración de la fase proliferativa, ni localización, tamaño o aparición del hemangioma⁽¹⁻³⁾.

El hemangioma es el tumor más frecuente de la primera infancia, predominando en el sexo femenino. Suele manifestarse en la piel, generalmente como un tumor solitario, aunque también pueden presentarse varias lesiones cutáneas al mismo tiempo, generalmente, con afectación de otros órganos (hemangiomatosis generalizada)^(1,4).

La mayoría de los hemangiomas evolucionan satisfactoriamente, llegando a desaparecer sin secuelas o dejando una leve mácula cutánea. Pero ciertos hemangiomas pueden afectar a estructuras vitales o producir complicaciones con amenaza para la vida⁽⁵⁾, bien por su localización (principalmente en vía aérea), asociación con insuficiencia cardíaca de gasto elevado (grandes hemangiomas hepáticos o cutáneos) o coagulopatía (síndrome de Kasabach-Merritt).

El síndrome de Kasabach-Merritt (SKM) se caracteriza por la combinación de un hemangioma de crecimiento rápido con trombocitopenia, coagulopatía de consumo y ocasionalmente hemólisis, que es debido al secuestro o aumento de la destrucción de las células de la sangre en el interior del hemangioma⁽⁶⁾. Es una entidad infrecuente y grave, en la que el hemangioma suele estar presente desde el nacimiento, localizado fundamentalmente en la piel, ser único y de gran tamaño^(7,8).

El mecanismo fisiopatológico por el que se desencadena el crecimiento del angioma y los trastornos de coagulación, no es totalmente conocido y, por este motivo, no se conoce un tratamiento realmente eficaz en todas las situaciones. Se han ensa-

Tratamiento con interferón alfa-2A de la forma severa del síndrome de Kasabach-Merritt de presentación neonatal

yado múltiples tratamientos (corticoides, compresión, embolización, antifibrinolíticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, irradiación, etc.), lo que de alguna forma da idea de la dificultad de su manejo⁽⁹⁾.

El interferón ha entrado, recientemente, a formar parte del abanico de posibilidades terapéuticas, basado en sus efectos antiproliferativos sobre las células endoteliales *in vitro*⁽¹⁰⁾, así como en la supresión de la angiogénesis en experimentación animal⁽¹¹⁾ y el inesperado hecho de que su utilización en pacientes con SIDA mejoraba el síndrome de Kaposi, tumor vascular asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Presentamos un recién nacido con hemangioma gigante de localización parotídea izquierda y alteraciones hematológicas severas (plaquetopenia, coagulación intravascular diseminada y anemia), cuya evolución, tras tratamiento con interferón alfa-2a, ha sido francamente satisfactoria, desde el punto de vista anatómico y funcional. Según nuestros conocimientos, es el primer caso de SKM neonatal tratado con éxito con interferón en España.

Caso clínico

Recién nacido, niña de 41 semanas de gestación y 3.480 g de peso al nacimiento, que ingresa desde paritorio por presentar una tumoración facial.

Primera hija de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Embarazo de curso normal, y parto con espátulas para acortar expulsivo y por presentar la cabeza deflexionada. Una circular de cordón, y resto de anejos fetales normales. Apgar 9/10 y pH de cordón 7,21-7,34, no precisando maniobras de reanimación neonatal.

Al nacimiento se aprecia una tumoración hemifacial izquierda (en región parotídea) de aproximadamente 6 cm de diámetro, consistencia dura no pulsátil, y coloración rojo-violácea con múltiples vasos finos en su superficie. Presenta signos de traumatismo obstétrico secundario a las palas de la espátula: cefalohematoma parietal derecho y contusión de la tumoración. El resto de la exploración física es normal, no apreciándose otras lesiones angiomasas.

Al ingreso presenta 40.000 plaquetas, y en las siguientes horas aparecen petequias diseminadas. La asociación de hemangioma y trombopenia nos hizo sospechar el diagnóstico de SKM, iniciando tratamiento con metilprednisolona i.v. (1,5 mg/kg/día)

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Alicante.

Correspondencia: J. González de Dios.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Juan.

Ctra. Alicante-Valencia, s/n. San Juan de Alicante, 03550 Alicante.

Recibido: Junio 1994

Aceptado: Octubre 1994



Figura 1. Síndrome Kasabach-Merritt a las 3 semanas de edad. Gran hemangioma (13 cm de diámetro) en región parotídea izquierda con hemorragias intralesionales.

y protección gástrica con ranitidina. Empeoramiento progresivo de la trombopenia (12.000 plaquetas a las 36 horas), asociándose coagulopatía de consumo y anemia. La dosis de corticoides se aumenta progresivamente hasta 3 mg/kg/día, pero dado el empeoramiento de su trastorno de coagulación asociado al crecimiento del hemangioma y a signos de diátesis hemorrágica (cefalohematomas bilaterales gigantes, hematomas múltiples en zonas de compresión, alargamiento del tiempo de sangrado en las venopunciones, microhematuria,...), se inicia tratamiento con interferón alfa-2a al 5º día. Se comienza el tratamiento con 1×10^6 U/m², aumentando progresivamente la dosis hasta 3×10^6 U/m² a los 17 días. Se administra vía subcutánea en dosis única diaria, pautando previamente paracetamol de forma profiláctica, ante la posible reacción febril.

Empeoramiento clínico y hematológico progresivo durante las 3 primeras semanas de vida: crecimiento del hemangioma hasta 13 cm de diámetro con hemorragias intralesionales, que le desfigura la cara y protruye en cavum (Fig. 1); agravamiento de los signos de diátesis hemorrágica (cefalohematoma extendido a toda la cabeza, incluida la zona palpebral del ojo derecho); aparición de soplo sistólico II/VI por circulación hiperdinámica a nivel del angioma. Estas anomalías coinciden con los peores valores en las pruebas de coagulación: 10.000 plaquetas/mm³, tiempo de protrombina 28%, APTT 10 seg, dímero D 8-16 µg/ml, fibrinógeno < 0,1 g/dl. Durante estas 3 semanas, además del tratamiento con corticoides e interferón, precisó múltiples transfusiones (11 de plaquetas, 5 de plasma fresco congelado, 4 de concentrado de hematíes). Dada la falta de eficacia de las transfusiones de plaquetas y plasma, se decide restringir su uso.

Inicia mejoría a partir de la 5ª semana de vida de forma lenta y progresiva, siendo alta a la 8ª semana. En ese momento el hemangioma tiene un tamaño de 7 cm de diámetro, blando; han desaparecido los signos de diátesis hemorrágica y el soplo cardíaco es imperceptible; analíticamente presenta 52.000 plaquetas/mm³, con normalización del resto del estudio de coagulación.

Durante su ingreso se ha descartado la presencia de otras he-



Figura 2. Misma paciente a los 5 meses de edad. Desaparición del hemangioma tras tratamiento con interferón.

mangiomas viscerales (Rx tórax, ecografía cerebral y abdominal normales). Como efectos secundarios de los corticoides ha presentado tensión arterial en el límite alto de la normalidad, en el que ha influido también la situación de hipervolemia-hiperproteinemia secundaria a múltiples hemoderivados. Como efecto secundario del interferón ha presentado moderada elevación de las enzimas hepáticas (AST = 174 U/L, ALT = 285 U/L, GGT = 114 U/L), habiéndose descartado en este sentido la posibilidad de una hepatitis vírica. No ha presentado fiebre tras su administración.

Se continúa el tratamiento domiciliario con interferón alfa-2a subcutáneo a días alternos y corticoides orales en remisión. Analítica de control a los 3 meses: 556.000 plaquetas/mm³, tiempo de protrombina 100%, APTT 30 seg, dímero D < 0,25 µg/ml, fibrinógeno 1,8 g/dl, Hb 13,8 g/dl, leucocitos 9.600/mm³, AST 40 U/L, ALT 34 U/L, GGT 11 U/L, Cr 0,44 mg/dl. Progresiva disminución del tamaño del angioma, haciéndose imperceptible a los 4 meses (Fig. 2). Los corticoides se retiran a los 4 meses y el interferón a los 6 meses. Actualmente, con 26 meses de edad presenta normalidad clínica y analítica, sin recidiva de la lesión angiomasiosa.

Discusión

En 1957 Isaacs y Lindemann descubrieron el agente determinante del fenómeno de interferencia viral y lo denominaron interferón⁽¹⁶⁾. Posteriormente se ha comprobado que, además del efecto antivírico, posee otras muchas funciones, especialmente efecto antiproliferativo e inmunorregulador, por lo que forma parte del grupo de sustancias conocidas como «proteínas reguladoras de la respuesta biológica»⁽¹⁷⁾.

Todos los interferones son polipépticos con pesos moleculares entre 17.000 y 25.000 daltons, y de 146 a 166 aminoácidos. Las tres clases principales de interferón se diferencian de acuerdo a la célula de origen y al método de generación inicialmente descrito para su producción: tipo alfa de origen leucocitario, tipo beta de origen fibroblástico, y tipo gamma de origen linfocítico⁽¹⁸⁾. La mayoría de los interferones alfa son pro-

Tabla I Ensayos clínicos con interferón

Hemopatías malignas:

Leucemia de células peludas⁽²¹⁾
 Leucemia mieloide crónica^(31,32)
 Linfoma no Hodgkin⁽³³⁾
 Mieloma múltiple⁽³⁴⁻³⁶⁾

Tumores sólidos:

Melanoma maligno^(37,38)
 Cáncer renal diseminado⁽³⁹⁾
 Cáncer colorrectal⁽⁴⁰⁾
 Cáncer de ovario⁽⁴¹⁾
 Cáncer de cérvix⁽⁴²⁾
 Cáncer de vejiga⁽⁴³⁾
 Epitelioma basocelular^(44,45)
 Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA^(12,14)
 Hemangiomas graves

Infecciones virales:

SIDA^(46,47)
 Condilomas acuminados⁽⁴⁸⁾
 Hepatitis crónica por virus B⁽⁴⁹⁾
 Hepatitis crónica por virus C^(50,51)

Otros:

Esclerosis múltiple⁽⁵²⁾
 Hiperlipidemias⁽⁵³⁾
 Enfermedad granulomatosa crónica⁽⁵⁴⁾
 Leishmaniasis⁽⁵⁵⁾

Referencias bibliográficas entre paréntesis.

teínas, mientras que beta y gamma son glicoproteínas. Mientras que sólo existe un gen para cada uno de los interferones beta y gamma, existen al menos unos 23 diferentes genes para el interferón alfa⁽¹⁹⁾.

El interferón no puede administrarse por vía oral, ya que es destruido por las enzimas digestivas. Debe administrarse parenteralmente por medio de inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas o intralesionales. Tras la administración subcutánea la concentración sérica se eleva lentamente hasta alcanzar un nivel de meseta, que es menor que la alcanzada con la administración intravenosa, y se mantiene en ese nivel entre 6 y 8 horas, siendo indetectable hacia las 24 horas^(19,20).

Las principales reacciones adversas del interferón en la infancia son fiebre, malestar y escalofríos. La fiebre suele aparecer generalmente en la primera semana de tratamiento y cede bien con paracetamol. Otros efectos secundarios son de tipo analítico e incluyen ligera leucopenia transitoria y un incremento asintomático de las enzimas hepáticas. Las reacciones adversas son dosis dependientes y rápidamente reversibles tras la interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis^(17,19,20). El único efecto secundario en nuestra paciente fue una elevación moderada de enzimas hepáticas de carácter transitorio.

La eficacia del interferón (principalmente el interferón alfa)

Tabla II Tratamientos ensayados en el síndrome de Kasabach-Merritt

Corticoides^(56,57)
 Radioterapia^(58,59)
 Embolización^(60,61)
 Otros fármacos:
 Heparina⁽⁶²⁾
 Acido épsilon-aminocaproico^(63,64)
 Ciclofosfamida^(65,66)
 Pentoxifilina⁽⁶⁷⁾
 Interferón
 etc.

Referencias bibliográficas entre paréntesis.

se ha determinado en distintos ensayos clínicos (tabla I), englobados, fundamentalmente, en tres tipos de patologías: hemopatías malignas, tumores sólidos e infecciones virales. Las leucemias crónicas son las que han mostrado mejor respuesta al tratamiento con interferón alfa y, en particular, la leucemia de células peludas⁽²¹⁾. El interferón puede considerarse uno de los reguladores fisiológicos más importantes y actúa ampliando la expresión de genes específicos, inhibiendo la proliferación celular y aumentando el efecto de las células inmunes. Por la diversidad de efectos celulares que se le atribuye, se sugiere que puede ser útil en una amplia variedad de tumores benignos y malignos en el futuro, siendo un fármaco en continua expansión⁽²²⁾.

Una de las recientes aplicaciones del interferón es en los hemangiomas graves, con compromiso vital, que no responden a los tratamientos tradicionales. Los corticoides a altas dosis representan el tratamiento de primera línea para controlar los hemangiomas, pero la respuesta ocurre en sólo una tercera parte de los casos graves.

En la tabla II se esquematizan los distintos tratamientos ensayados en el SKM. La mortalidad se eleva a un 30-40% a pesar del uso de esteroides^(5,23). La reposición de hemoderivados es poco eficaz, debido a que el angioma actúa como «basurero hematológico», habiéndose descrito casos muy refractarios⁽²⁴⁾ e incluso exacerbación del SKM tras la transfusión de plaquetas⁽²⁵⁾.

Respecto al uso del interferón en los hemangiomas graves de la infancia, se han descrito resultados eficaces en la hemangiomatosis pulmonar^(26,27), hemangioma retroperitoneal⁽²⁷⁾, angiosarcoma⁽²⁷⁾, hemangiomas localizados en cabeza, cuello, órbita y vía aérea⁽²⁸⁾, y SKM⁽²⁸⁻³⁰⁾.

El trabajo más importante en este sentido ha sido publicado recientemente por Ezekovitz y cols.⁽²⁸⁾, y en el que hemos basado el protocolo de tratamiento con interferón en el SKM durante el período neonatal. A este respecto quedan algunas preguntas que responder como cuál debe ser la duración del tratamiento: hasta que desaparezca el hemangioma o hasta que se resuelvan los problemas de coagulación. Existe una clara relación entre la severidad funcional y la severidad anatómica (tamaño del hemangioma), de forma que con diámetros inferiores a 5 cm,

generalmente, no presentan complicaciones hematológicas. Pero una retirada precoz del interferón puede conllevar una recidiva de la lesión. Es preciso mayores conocimientos al respecto, pero en base a la experiencia de otros autores, creemos prudente mantener el interferón alrededor de 6 meses.

Bibliografía

- 1 Jezcker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in neonates. *Pediatr Dermatol* 1986;**3**:331-332.
- 2 Simpson JR. Natural history of cavernous haemangiomas. *Lancet* 1959;**2**:1057-1059.
- 3 Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and management. *JAMA* 1965;**194**:523-526.
- 4 Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry hemangiomas. *Arch Dermatol* 1960;**82**:667-680.
- 5 Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;**85**:491-498.
- 6 Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 1940;**59**:1063-1070.
- 7 Doi O, Takada Y. Kasabach-Merritt syndrome in two neonates. *J Pediatr Surg* 1992;**27**:1507-1508.
- 8 Currie BG, Schell D, Bowring AC. Giant hemangioma of the arm associated with cardiac failure and the Kasabach-Merritt syndrome in a neonate. *J Pediatr Surg* 1991;**26**:734-737.
- 9 Teillac Hamel D, Andry P, Bodemer C y cols. Syndrome de Kasabach-Merritt de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1992;**39**:435-441.
- 10 Brouty-Boye D, Zetter BR. Inhibition of cell motility by interferon. *Science* 1980;**208**:516-518.
- 11 Sidky YA, Borden EC. Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res* 1987;**47**:5155-5161.
- 12 Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J y cols. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;**100**:671-676.
- 13 Real FX, Oettgen HF, Krown SE. Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome: treatment with high and low doses of recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol* 1986;**4**:544-551.
- 14 Rios A, Mansell PW, Newell GR, Reuben JM, Hersch EM, Gutterman JU. Treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma with lymphoblastoid interferon. *J Clin Oncol* 1985;**3**:506-512.
- 15 Merigan TC. Human interferon as a therapeutic agent: a decade passes. *N Engl J Med* 1988;**318**:1458-1460.
- 16 Isaacs A, Lindermann J. Virus interference I. The interferon. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1957;**147**:258-267.
- 17 Sánchez Muñoz-Torrero J. Interferones. *Farmacoterapia* 1991;**8**:484-490.
- 18 Streuli M, Nagata S, Weissmann C. At least three human type alpha interferons. Structure of alpha-2. *Science* 1980;**209**:1343-1347.
- 19 Houglum JE. Interferon: Mechanisms of action and clinical value. *Clin Pharm* 1983;**2**:20-28.
- 20 Toy JL. The interferons. *Clin Exp Immunol* 1983;**54**:1-13.
- 21 Flandrin G, Castaigne F, Sigaux F, Degos L. Hairy cell leukemia current data on its treatment with interferon. *Rev Med Inter* 1987;**8**:191-194.
- 22 Borden EC. Interferons-expanding therapeutic roles. *N Engl J Med* 1992;**326**:1491-1493.
- 23 El-Dessouky M, Azmy AF, Raine PAM, Young DG. Kasabach-Merritt syndrome. *J Pediatr Surg* 1988;**23**:109-111.
- 24 Henley JD, Danielson CG, Rothenberger SS, Hsueh Y, Thella A, McCarthy LJ. Kasabach-Merritt syndrome with profound platelet support. *Am J Clin Pathol* 1993;**99**:628-630.
- 25 Phillips WG, Marsden JR. Kasabach-Merritt syndrome exacerbated by platelet transfusion. *J R Soc Med* 1993;**86**:231-232.
- 26 White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989;**320**:1197-1200.
- 27 White CW, Wolf SJ, Korones DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A. Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr* 1991;**118**:59-66.
- 28 Ezekowitz RA, Phil ChB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;**326**:1456-1463.
- 29 Orchard PJ, Smith CM III, Woods WG, Day DL, Dehner LP, Shapiro R. Treatment of haemangioendotheliomas with alpha interferon. *Lancet* 1989;**2**:565-567.
- 30 Klein C, Hauser M, Hadorn HB. Interferon alpha-2a therapy of consumptive coagulopathy in Kasabach-Merritt syndrome. *Eur J Pediatr* 1992;**151**:919.
- 31 Williams CKO, Svet-Moldavskaya I, Vilcek J y cols. Inhibitory effects of human leukocyte and fibroblast interferons on normal and chronic myelogenous leukemic granulocytic progenitor cells. *Oncology* 1981;**38**:356-360.
- 32 Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R, Trujillo JM, Gutterman JU. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia: Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann Intern Med* 1991;**114**:532-538.
- 33 Wagstaff J, Loynds P, Crowther D. A phase II study of human DNA alpha-2b interferon in patients with low grade non-Hodgkin's. *Can Chem Pharm* 1986;**54**:54-58.
- 34 Alexanian R, Gutterman J, Levy H. Interferon treatment for multiple myeloma. *Clin Haematol* 1982;**11**:211-215.
- 35 Quesada JR, Alexanian R, Hawkins M y cols. Treatment of multiple myeloma with recombinant alpha-interferon. *Blood* 1986;**67**:275-279.
- 36 Mandelli F, Avvisati G, Amadori S y cols. Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990;**32**:1430-1434.
- 37 Dorval T, Palangie T, Jouve M y cols. Treatment of metastatic malignant melanoma with recombinant alfa-2b. *Invest New Drugs* 1987;**5**:561-563.
- 38 Von Wussow P, Block B, Hartmann F, Deicher H. Intralesional interferon-alpha therapy in advanced malignant melanoma. *Cancer* 1988;**61**:1071-1074.
- 39 Bergerat JP, Herbrecht R, Dufour P y cols. Combination of recombinant alpha-2a and vinblastine in advanced renal cell cancer. *Cancer* 1988;**62**:2320-2324.
- 40 Wadler S, Lembersky B, Atkins M, Kirwood J, Petrelli N. Phase II trial of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in patients with advanced colorectal carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;**9**:1806-1810.
- 41 Berek JS, Hacker NF, Lichtenstein A y cols. Intraperitoneal recombinant alpha-interferon for «salvage» immunotherapy in stage III epit-

- helial ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *Sem Oncol* 1986;**13**(Suppl 2):61-71.
- 42 Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes-Espinoza M y cols. 13-cis-retinoic acid plus interferon alfa-2a: highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 1992;**84**:241-245.
- 43 Torti FM, Shortliffe LD, Williams RD y cols. Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1988;**6**:476-483.
- 44 Greenway HT, Cornell RC, Tanner DJ y cols. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon. *J Am Acad Dermatol* 1986;**15**:437-443.
- 45 Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM y cols. 13-cis-retinoic acid and interferon alfa-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 1992;**84**:235-241.
- 46 Edlin BR, Falk L, Weinstein RA, Bitran J. Interferon-alpha plus zidovudine in HIV infection. *Lancet* 1989;**I**:156.
- 47 Brook MG, Gor D, Forster S, Harris JRW, Jeffries DJ, Thomas MC. Anti-HIV effects of alpha interferon. *Lancet* 1989;**I**:42.
- 48 Eron LJ, Judson F, Tucker S y cols. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986;**315**:1059-1064.
- 49 Omata M, Iwazeki F, Yokosuka G y cols. Recombinant leukocyte alpha interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1985;**88**:870-874.
- 50 Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB y cols. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986;**315**:1575-1578.
- 51 Castilla Cortázar A. ¿Cuándo suspender el tratamiento con interferón alfa en la hepatitis crónica C?. *Med Clin (Barc)* 1993;**101**:774-776.
- 52 Jacobs L, Salazar AM, Herndon R y cols. Multicentre double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis. *Lancet* 1986;**2**:1411-1413.
- 53 Borden EC, Rosenzweig IB, Byrne GI. Interferons: from virus inhibitor modulator of amino acid and lipid metabolism. *J Interferon Res* 1987;**7**:591-596.
- 54 The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;**324**:509-516.
- 55 Badaro R, Falcorr E, Badaro FS y cols. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med* 1990;**322**:16-21.
- 56 Ozsoylu S. Megadose methylprednisolone for Kasabach-Merritt syndrome (letter). *Pediatr Hematol Oncol* 1993;**10**:197-198.
- 57 Ozsoylu S. High dose of methylprednisolone for Kasabach-Merritt syndrome (letter). *J Pediatr* 1991;**119**:676.
- 58 Miller JG, Orton CI. Long-term follow-up of a case of Kasabach-Merritt syndrome successfully treated with radiotherapy and corticosteroids. *Br J Plast Surg* 1992;**45**:559-561.
- 59 Schild SE, Buskirk SJ, Frick LM, Cupps RE. Radiotherapy for large symptomatic hemangiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**:729-735.
- 60 Argenta LC, Bishop E, Cho KJ, Andrews AF, Coran AG. Complete resolution of life-threatening hemangioma by embolization and corticosteroids. *Plast Reconstr Surg* 1982;**70**:739-744.
- 61 Stanley P, Gomperts E, Woolley MM. Kasabach-Merritt syndrome treated by therapeutic embolization with polyvinyl alcohol. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;**8**:308-311.
- 62 Korte W, Blatter G, Ziegler JP, Hanselmann C, Schmid L. Kasabach-Merritt syndrom. Intraoperative heparintherapie und spatere kombinationstherapie mit heparin und ticlopidin zur kontrolle der disseminierten intravasalen gerinnung. *Dtsch Med Wochenschr* 1993;**118**:371-376.
- 63 Dresse MF, David M, Hume H y cols. Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with prednisone and epsilon-aminocaproic acid. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;**8**:329-334.
- 64 Stahl RL, Henderson JM, Hooks MA, Martin LG, Duncan A. Therapy of the Kasabach-Merritt syndrome with cryoprecipitate plus intra-arterial thrombin and aminocaproic acid. *Am J Hematol* 1991;**36**:272-274.
- 65 Hurvitz CH, Alkalay AL, Sloninsky L, Kallus M, Pomerance JJ. Cyclophosphamide therapy in life-threatening vascular tumors. *J Pediatr* 1986;**109**:360-363.
- 66 Al-Rashid RA. Cyclophosphamide and radiation therapy in the treatment of hemangioendothelioma with disseminated intravascular clotting. *Cancer* 1971;**27**:364-368.
- 67 De Prost Y, Teillac D, Bodemer C, Enjolras O, Nihoul-Fekete C, De Prost D. Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with pentoxifyline. *J Am Acad Dermatol* 1991;**25**:854-855.