

# 9



## Hemangioma: From Guideline to Practical Approaches

สุชีรา วัตรเพริศพราย

### Infantile hemangioma (IH)

IH จัดเป็นกลุ่มเนื้องอกหลอดเลือดที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก จากการศึกษาในเด็กที่มารับการรักษาที่คลินิกเด็กดี รพ.จุฬาลงกรณ์พบว่า อุบัติการณ์ของ IH เท่ากับร้อยละ 1.4<sup>1</sup> โดยพบอุบัติการณ์ในทารกเกิดก่อนกำหนดมากกว่าทารกเกิดครบกำหนด โดยพบในเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 2.1:1 ส่วนใหญ่ IH มักพบตำแหน่งเดียว (ร้อยละ 80) และตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด คือ หน้าและศีรษะ (ร้อยละ 50)<sup>2</sup>

### พยาธิกำเนิด

ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีรายงานว่า hemangioma มีเนื้อเยื่อบุโพรง (endothelium) คล้ายหลอดเลือดในรก เนื่องจากย้อมพบ glucose transporter-1 (GLUT-1) ซึ่งพบในรก และถือเป็น marker ที่สำคัญในการแยก IH กับกลุ่มโรคจากหลอดเลือดอื่น ๆ<sup>3</sup> นอกจากนี้ยังพบ placenta-associated vascular antigens cell cluster differentiation 32 (CD32), Lewis Y antigen (Le Y), merosin<sup>4</sup> มีการศึกษาพบว่า มียีนหลายอันที่สัมพันธ์กับ IH เช่น 6-phosphofructo-2-kinase 3 (PFKFB3), angiotensin 2 (ANGPT2), vascular endothelial growth factors (VEGF, VEGFA, VEGF2), matrix metalloproteinase 9 (MMP9) และ insulin-like growth factor 2 (IGF2) เป็นต้น<sup>5</sup>

## อาการและอาการแสดง

IH มีความหลากหลายในแง่ของขนาด ความลึก ตำแหน่ง และรูปร่าง (morphology) ดังนั้นจึงมีการแบ่งชนิดของ IH ได้หลายรูปแบบ เช่น แบ่งตามความลึก แบ่งตามการเรียงตัว ในกรณีที่แบ่งตามความลึกสามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. ชนิดตื้น (superficial hemangioma) รอยโรคอยู่ส่วนบนของชั้นหนังแท้ รอยโรคลักษณะเป็นปื้นนูนหรือก้อน สีแดงสด กดแล้วนูน หรือยุบเป็นเหมือนถุงน้ำ
2. ชนิดลึก (deep hemangioma) รอยโรคอยู่ส่วนล่างของชั้นหนังแท้และชั้นไขมัน รอยโรคลักษณะเป็นก้อน สีออกน้ำเงิน/เขียว กดแล้วอาจรู้สึกต้านมือมากกว่ารอยโรคชนิดตื้น แต่มีความนูนเช่นกัน
3. ชนิดผสมทั้งชนิดตื้นและลึก (mixed hemangioma)

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งตามขนาด โดยขนาดใหญ่ (large) มีคำนิยามว่า ใหญ่กว่า 5 ซม. หรือแบ่งตามการกระจายตัวเป็น focal, multifocal, segmental และ indeterminate<sup>6</sup> ซึ่ง IH ชนิด segmental หมายถึงมีการกระจายตัวเป็นเส้น หรือกระจายเป็นบริเวณใหญ่โดยไม่เรียงตาม dermatome, Blaschko line หรือตามเส้นประสาท โดยรอยโรคขนาดใหญ่ หรือรอยโรคที่มีหลายส่วน หรือรอยโรคที่มีบริเวณหน้าผากร่วมด้วย<sup>6</sup> หรือรอยโรคที่กราม (mandible)<sup>4</sup> จะมีโอกาสพบร่วมกับกลุ่มอาการ PHACE (P)osterior fossa abnormalities, (H)emangioma, (A)rterial anomalies, (C)ardiac abnormalities, (E)ye anomalies) ได้<sup>4,6</sup> ถึงร้อยละ 30 นอกจากนี้อาจพบกลุ่มอาการ PHACE ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ที่ลำตัว หรือแขนส่วนบนได้เช่นกัน<sup>4</sup> (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 เกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ PHACE (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	เกณฑ์หลัก	เกณฑ์รอง
หลอดเลือดในสมอง	<input type="checkbox"/> วิกฤตภาพ (anomaly) ของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ไปเลี้ยงสมองหรือคอ (major cerebral or cervical arteries) <input type="checkbox"/> การเจริญผิดปกติ (dysplasia) ของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ไปเลี้ยงสมอง (the large cerebral arteries) <input type="checkbox"/> หลอดเลือดแดงตีบ (arterial stenosis) หรืออุดตัน (occlusion) ที่มีหรือไม่มีกลุ่มหลอดเลือดสำรอง moyamoya (moyamoya collaterals) <input type="checkbox"/> ไม่มี (absence) หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ไปเลี้ยงสมองหรือคอ หรือมีการเจริญพร่องอย่างปานกลางถึงรุนแรง (moderate-severe hypoplasia)	หลอดเลือดแดงไปเลี้ยงสมองโป่งพอง (aneurysm of any of the cerebral arteries)

ตารางที่ 1 เกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ PHACE (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 6) (ต่อ)

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	เกณฑ์หลัก	เกณฑ์รอง
หลอดเลือดในสมอง (ต่อ)	<input type="checkbox"/> จุดตั้งต้น หรือทางเดินของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ ไปเลี้ยงสมอง หรือคอผิดตำแหน่ง (aberrant origin or course) ยกเว้น ความผันแปรของหลอดเลือดที่พบบ่อย (common arch variants) เช่น bovine arch <input type="checkbox"/> การเชื่อมประสาน (anastomosis) ของหลอดเลือด carotid-vertebrobasilar ที่ยังคงอยู่ (persistent) เช่น หลอดเลือดแดง proatlantal segmental, hypoglossal, otic และ/หรือ trigeminal	
ความผิดปกติของสมอง	<input type="checkbox"/> ความผิดปกติ (anomalies) ของแอ่งสมองส่วนหลัง (posterior fossa) <input type="checkbox"/> Dandy-Walker complex <input type="checkbox"/> การเจริญพร่อง หรือการเจริญผิดปกติอื่น ๆ ของสมองส่วนกลาง (mid brain) และ/หรือส่วนหลัง (hind brain)	<input type="checkbox"/> ความผิดปกติของสมองที่อยู่ตรงกลาง (midline brain) <input type="checkbox"/> รูปร่างผิดปกติ (malformation) การพัฒนาของเปลือกสมอง (cortical development)
ความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ	<input type="checkbox"/> ความผิดปกติของส่วนโค้งเอออร์ต้า (aortic arch) หลอดเลือดเอออร์ตาคอด (coarctation of the aorta) <input type="checkbox"/> การเจริญผิดปกติ (dysplasia) <input type="checkbox"/> การโป่งพอง (aneurysm) <input type="checkbox"/> จุดตั้งต้นของหลอดเลือดแดงซับเคลเวียน (subclavian artery) ผิดตำแหน่ง (aberrant origin) โดยที่มี หรือไม่มีห่วงหลอดเลือด (vascular ring)	<input type="checkbox"/> ผนังกันห้องหัวใจด้านล่าง ผิดปกติ (ventricular septal defect) <input type="checkbox"/> ส่วนโค้งเอออร์ต้าอยู่ด้านขวา/มี 2 ข้าง (double aortic arch) <input type="checkbox"/> ความผิดปกติของระบบหลอดเลือดดำในร่างกาย (systemic venous anomalies)
ความผิดปกติของตา	<input type="checkbox"/> ความผิดปกติ (abnormalities) ของตาส่วนหลัง (posterior segment) <input type="checkbox"/> การคงอยู่ (persistent) ของระบบหลอดเลือดตัวอ่อนในครรภ์ (fetal vasculature) <input type="checkbox"/> การคงอยู่ของ hyperplastic primary vitreous <input type="checkbox"/> ความผิดปกติของหลอดเลือดเลี้ยงเรตินา (retinal vascular anomalies)	<input type="checkbox"/> ความผิดปกติของตาส่วนหน้า (anterior segment) <input type="checkbox"/> Sclerocornea <input type="checkbox"/> ต้อกระจก <input type="checkbox"/> Coloboma <input type="checkbox"/> ขนาดตาเล็ก (microphthalmia)

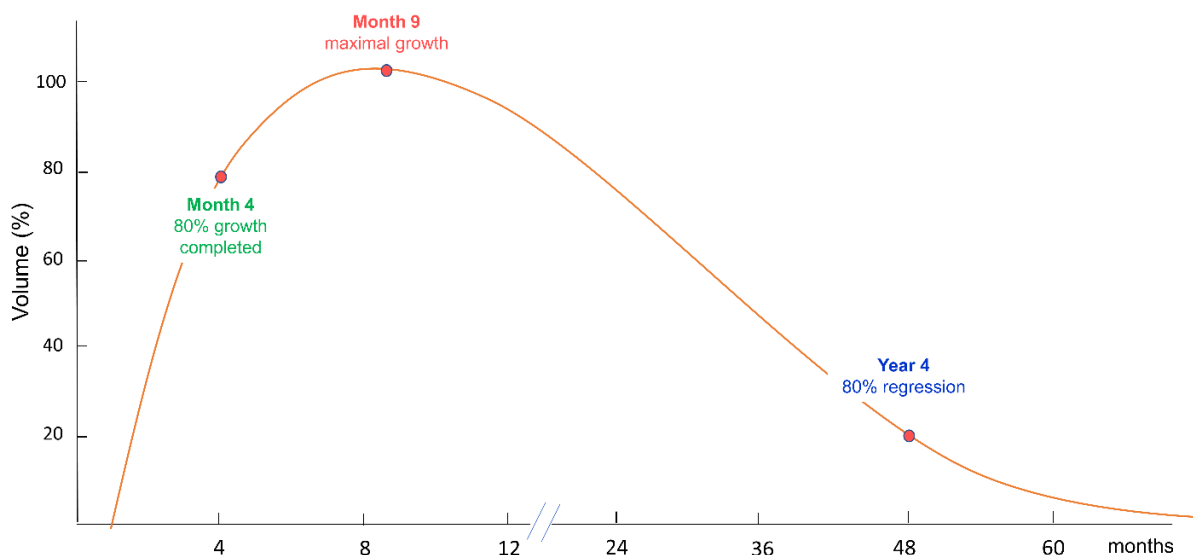
ตารางที่ 1 เกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ PHACE (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 6) (ต่อ)

อวัยวะที่เกี่ยวข้อง	เกณฑ์หลัก	เกณฑ์รอง
ความผิดปกติของตา (ต่อ)	<input type="checkbox"/> ความผิดปกติของจานประสาทตา (morning glory disc anomaly) <input type="checkbox"/> การเจริญเส้นประสาทตา (optic nerve) พร่อง (hypoplasia) <input type="checkbox"/> Peripapillary staphyloma	
ความผิดปกติด้านท้อง (ventral) หรือส่วนกลางร่างกาย (midline)	ความผิดปกติของทรวงอกส่วนกลาง (midline chest) และช่องท้อง ได้แก่ <input type="checkbox"/> ความผิดปกติของกระดูกอก (sternal defect) <input type="checkbox"/> กระดูกอกบุ๋ม (pit) <input type="checkbox"/> กระดูกอกเป็นร่อง (cleft) <input type="checkbox"/> แนวประสานเหนือสะดือ (supraumbilical raphe)	<input type="checkbox"/> การทำงานต่อมใต้สมองน้อยกว่าปกติ (hypopituitarism) <input type="checkbox"/> ต่อมไทรอยด์อยู่ผิดตำแหน่ง (ectopic thyroid) <input type="checkbox"/> ตุ่มนูน หรือ hamartoma บนกระดูกอกตรงแนวกลาง
<b>เป็นกลุ่มอาการ PHACE แน่นนอน (Definite PHACE syndrome)</b> <input type="checkbox"/> รอยโรค IH ที่บริเวณใบหน้าและมีขนาดใหญ่มากกว่า 5 ซม. ร่วมกับเกณฑ์หลัก (major criteria) จำนวน 1 ข้อ หรือเกณฑ์รอง (minor criteria) จำนวน 2 ข้อ <input type="checkbox"/> รอยโรค IH ที่บริเวณคอ ลำตัวส่วนบน หรือลำตัวและต้นแขน ร่วมกับเกณฑ์หลักจำนวน 2 ข้อ		
<b>มีโอกาสเป็นกลุ่มอาการ PHACE (Possible PHACE syndrome)</b> <input type="checkbox"/> รอยโรค IH ที่บริเวณใบหน้าและมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. ร่วมกับเกณฑ์รองจำนวน 1 ข้อ <input type="checkbox"/> รอยโรค IH ที่บริเวณคอ ลำตัวส่วนบน หรือลำตัวและต้นแขน ร่วมกับเกณฑ์หลักจำนวน 1 ข้อ หรือเกณฑ์รองจำนวน 2 ข้อ <input type="checkbox"/> เกณฑ์หลักจำนวน 2 ข้อ โดยที่ไม่มีรอยโรค IH		

IH, infantile hemangioma

## การดำเนินโรค

IH จะไม่พบรอยโรคตั้งแต่แรกเกิด อาจเห็นแต่รอยโรค precursor มีลักษณะเป็นเพียงจุดแดงเล็ก ๆ หรือรอยขาว หรือหลอดเลือดฝอยขยายตัว (telangiectasia) ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย<sup>7</sup> หลังจากนั้นจึงสังเกตว่ารอยโรคมีขนาดใหญ่ขึ้น (ระยะ proliferative) โดยจะโตเร็วมากในช่วง 4 เดือนแรก โดยเฉพาะช่วงอายุ 5-8 สัปดาห์ จากข้อมูลพบว่า รอยโรคจะโตถึงร้อยละ 80 ของขนาดที่โตเต็มที่เมื่อเข้าเดือนที่ 4 (รูปที่ 1) ในกรณีของรอยโรคชนิดเล็กหรือชนิด segmental สามารถโตได้จนถึงอายุ 9-12 เดือน ในส่วนน้อยอาจโตถึงอายุ 24 เดือน<sup>4</sup>



รูปที่ 1 การดำเนินโรคของ infantile hemangioma (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

นอกจากนี้ยังมี IH อีกกลุ่มหนึ่งที่มีการเจริญเติบโตไม่มากนักเรียกว่า IH minimal and arrested of growth (IH-MAG) มีลักษณะรอยโรคเริ่มต้นแบน สีชมพู เป็นตาข่าย หรือเป็นจุด ๆ (blotchy) เมื่อเข้าสู่ระยะ proliferative รอยโรคจะนูนแดงเป็นจุด ๆ และมักกระจายตามขอบของรอยโรคใหญ่รวมถึงมีสีขาวอยู่รอบ ๆ รอยโรค (perilesional halo) หรือมีหลอดเลือดฝอยขยายตัว รอยโรคชนิดนี้มักเกิดบริเวณแขนขาเด่น<sup>6</sup>

บางกรณีอาจพบการแตกเป็นแผล (ulceration) ได้ในร้อยละ 5-25 ของผู้ป่วย<sup>4,8</sup> ส่วนใหญ่พบที่อายุเฉลี่ย 3.9 (1-7) เดือน<sup>9</sup> อาการแสดงแรกสังเกตได้จากการเปลี่ยนสีเป็นสีซีดบริเวณขอบของรอยโรคที่เริ่มจะแตกเป็นแผล<sup>4</sup> สิ่งบ่งชี้ถึงโอกาสที่จะแตกเป็นแผล ได้แก่ ขนาด ตำแหน่งและชนิดของ IH โดยรอยโรคขนาดใหญ่ หรือรอยโรคชนิด ตื้น หรือชนิด segmental มีโอกาสที่จะแตกเป็นแผลสูง การศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่า การแตกเป็นแผลพบในรอยโรคชนิดตื้นประมาณร้อยละ 51<sup>9</sup> และมีการศึกษาพบว่า รอยโรคชนิด segmental มีโอกาสแตกเป็นแผลได้สูงกว่าชนิด non-segmental ถึง 11 เท่า<sup>9</sup> ตำแหน่งที่พบว่ามีโอกาสแตกเป็นแผลได้บ่อย ได้แก่ ศีรษะ และคอ<sup>9</sup> ริมฝีปาก ข้อพับต่าง ๆ และบริเวณใส่ผ้าอ้อม<sup>4</sup>

หลังจากโตเต็มที่ รอยโรคจะเข้าสู่ระยะถอยสภาพ (involution) เมื่ออายุประมาณ 6-12 เดือน<sup>9</sup> โดยเกิดขึ้นช้า ๆ รอยโรคชนิดตื้นจะเข้าสู่ระยะถอยสภาพเร็วกว่ารอยโรคชนิดลึก รอยโรคจะหายไปที่อายุ 4 ปีในร้อยละ 90 ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามรอยโรคชนิดลึกอาจอยู่ต่อเนื่องไปถึงอายุ 7-8 ปี<sup>4</sup>

ในบางกรณีผู้ป่วย IH ควรต้องมีการประเมินความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่อาจพบร่วมด้วย ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งพิจารณาจากตำแหน่งและขนาดของรอยโรค รวมถึงจำนวนรอยโรค รอยโรคที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม.

หรือรอยโรคบริเวณใบหน้า โดยเฉพาะบริเวณหน้าผาก<sup>10</sup> มีความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการ PHACE ดังกล่าวข้างต้น หรือในกรณีที่พบรอยโรคเกิน 5 ตำแหน่งมีโอกาสพบ IH ในอวัยวะภายในอื่น ๆ โดยเฉพาะในตับ นอกจากนี้อาจพบในทางเดินอาหาร สมอง และปอดตรงลงมา<sup>6</sup>

**ตารางที่ 2** ความผิดปกติที่อาจพบร่วมกับ infantile hemangioma (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

ลักษณะทางคลินิก	ความเสี่ยง	การดูแลรักษา
<b>ตำแหน่งและขนาด</b>		
รอบตา	สายตาวัดต่างแนว (astigmatism) อุดกั้น หรือกุดกั้น การมองเห็น อุดกั้นที่หน้าตา หนึ่งตาดก ตาเหล่ ตาขี้เกียจ	ปรึกษาจักษุแพทย์
รอบปาก	ฟันขึ้นช้า เคลือบฟันสร้างน้อย (enamel hypoplasia) รอยโรคแตกเป็นแผล	ปรึกษาทันตแพทย์
บริเวณคาง (beard area)	อุดกั้นทางเดินหายใจ	ปรึกษาแพทย์โสต ศอ นาสิก
บริเวณใบหน้าและมีขนาดใหญ่ (> 5 ซม.)	กลุ่มอาการ PHACEs (Posterior fossa abnormalities, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiac abnormalities, Eye anomalies, sternal raphe defect)	- ตรวจร่างกายทุกระบบ - ส่งตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและหลอดเลือดสมอง (MRI, MRA brain) - ปรึกษากุมารแพทย์โรคหัวใจและจักษุแพทย์
ใกล้แกนกลางกระดูกสันหลัง	ความผิดปกติของไขสันหลัง	ส่งตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของไขสันหลัง (spinal MRI)
บริเวณสะโพกและก้นกบที่มีขนาดใหญ่ (> 2-5 ซม.)	กลุ่มอาการ LUMBAR (Lower body hemangioma and other cutaneous defects, Urogenital anomalies, Myelopathy, Bone deformities, Anorectal malformations, arterial anomalies, Renal anomalies)	ส่งตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของไขสันหลัง และตรวจเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของช่องท้องและเชิงกราน
ในกรณีที่สงสัยกลุ่มอาการ PHACE และรอยโรคอยู่กลางศีรษะ	ต่อมใต้สมองและไฮโปทาลามัสทำงานผิดปกติ	ติดตามการเจริญเติบโต อาการของต่อมใต้สมอง และไฮโปทาลามัสทำงานผิดปกติ รวมถึงการทำงานของต่อมไทรอยด์
ในตับ หรือขนาดใหญ่กว่า 5 ซม.	ภาวะพร่องไทรอยด์ ( $\downarrow$ T3, $\uparrow$ TSH)	การทำงานของต่อมไทรอยด์
<b>จำนวน</b>		
มากกว่า 5 ตำแหน่ง	IH ของอวัยวะภายใน โดยเฉพาะในตับ	ส่งตรวจเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของตับ

IH, infantile hemangioma; MRA, magnetic resonance angiography; MRI, magnetic resonance imaging; TSH, thyroid stimulating hormone

## การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก โดยเฉพาะประวัติที่ไม่พบรอยโรคตั้งแต่แรกเกิด และเริ่มสังเกตเห็นได้ระหว่างอายุ 1-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นรอยโรคจะมีการโตอย่างรวดเร็วในระยะ 4 เดือนแรกของชีวิต (รูปที่ 1) อย่างไรก็ตามในกรณีที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัย การตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler (Doppler ultrasound) สามารถช่วยในการวินิจฉัยได้

ลักษณะจากการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงขึ้นอยู่กับระยะของรอยโรค กรณีที่ตรวจในระยะ proliferative จะพบรอยโรคที่มีขอบเขตชัด ลักษณะเป็นได้ทั้ง hypoechoic, hyperechoic หรือ heterogenous echogenicity โดยพบแต่ละลักษณะมากขึ้นกับการศึกษา นอกจากนี้การใช้ Doppler จะพบว่ามีความหนาแน่นของหลอดเลือดจำนวนมาก (high vascular density) ในรอยโรค และอาจพบในบริเวณเนื้อเยื่อข้างเคียงร่วมด้วย ในระยะ involution จะพบขนาดของรอยโรคเล็กลง การสะท้อนคลื่นเสียงเพิ่มขึ้น (increase in echogenicity) และพบความหนาแน่นของหลอดเลือดลดลง อย่างไรก็ตามในบางกรณีอาจพบว่ารอยโรคมีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากมีเนื้อเยื่อและไขมันมาแทนที่ตำแหน่งรอยโรคเดิม<sup>11</sup> นอกจากนี้การตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงยังขึ้นกับความเชี่ยวชาญของผู้ตรวจในการแยก IH กับโรคหลอดเลือดผิดปกติอื่น ๆ

## การตรวจทางพยาธิวิทยา

ในระยะ proliferative จะพบก้อนหลอดเลือดแดงฝอยที่บุด้วยเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงเป็นก้อนอ้วน ๆ (plump endothelial cell)<sup>12</sup> ก้อนจะไม่มีแคปซูล แต่มีขอบเขตชัด<sup>8</sup> ย้อมติด GLUT-1 การตรวจทางพยาธิวิทยาสามารถแยก IH กับโรคอื่น ๆ ได้ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติส่วนใหญ่มักจะไม่ได้ใช้การตรวจทางพยาธิวิทยา และการย้อม GLUT-1 ยังไม่มีในประเทศไทย

## การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรค (ตารางที่ 3) ต้องแยกจาก

**1. Venous malformation (VM)** ซึ่งจะมีความแตกต่างกันที่ลักษณะการดำเนินโรค โดย VM พบรอยโรคตั้งแต่แรกเกิด รอยโรคจะโตช้า ๆ ตามตัว อาจมีการขยายขนาดได้ตามแรงโน้มถ่วงของโรค และรอยโรคไม่หายไป ในกรณีที่ไม่น่าจะวินิจฉัยการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler จะสามารถแยกจาก IH ได้<sup>13</sup>

**2. Vascular tumor อื่น ๆ** เช่น Kaposiform hemangioendothelioma สามารถพบได้ตั้งแต่แรกเกิด รอยโรคมีความตึงจากการสัมผัสมากกว่า IH ในกรณีที่มีภาวะ Kasabach Merritt phenomenon ร่วมด้วย รอยโรค

จะโตเร็วมาก สีม่วงแดงเข้มมากขึ้น อาจพบจุดเลือดออกตามตัวหรือในรอยโรค เนื่องจากมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ และมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

**3. Vascular-like tumor** เช่น myofibroma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, lymphoma และ leukemia cutis<sup>14</sup> กลุ่มนี้ออกเหล่านี้นี้จะมีการดำเนินโรคที่แตกต่างจาก IH คือ สามารถพบได้ตั้งแต่แรกเกิดหรือพบภายหลังในช่วงอายุ 3-4 เดือน หรือมีการโตเร็วช่วงหลังอายุ 4-6 เดือน หรือรอยโรคมีลักษณะแข็ง (firm) หรือพบมีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วย<sup>11,14</sup> ในกรณีที่ไม่แน่ใจการวินิจฉัยการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler และการตรวจทางพยาธิวิทยาจะสามารถแยกโรคได้

**ตารางที่ 3** การวินิจฉัยแยกโรค infantile hemangioma จากโรคอื่น ๆ (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 11, 13)

โรค	ลักษณะทางคลินิก	ลักษณะจากการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler
Infantile hemangioma (IH)	<p>รอยโรคสีแดง หรือสีออกน้ำตาลเงิน/เขียวขึ้นกับความลึกของรอยโรค</p> <p><b>การดำเนินโรค:</b></p> <p>เริ่มสังเกตเห็นระหว่างอายุ 1-4 สัปดาห์ และโตเร็วในช่วง 4 เดือนแรก จากนั้นจะโตช้าลงหลังจากโตเต็มที่แล้ว รอยโรคจะเข้าสู่ระยะถอยสภาพ (involution) เมื่ออายุประมาณ 6-12 เดือน</p>	<p><b>ระยะ proliferative:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ขอบเขตชัด</li> <li>อาจพบลักษณะ hypoechoic/hyperechoic/ heterogenous echogenicity</li> <li>Doppler ultrasound: ความหนาแน่นของหลอดเลือดจำนวนมาก (high vascular density)</li> </ul> <p><b>ระยะ involution:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดของรอยโรคเล็กลง</li> <li>การสะท้อนคลื่นเสียงเพิ่มขึ้น (increase in echogenicity)</li> <li>ความหนาแน่นของหลอดเลือดลดลง</li> </ul>
Venous malformation	<p>รอยโรคสีออกน้ำตาลเงิน/เขียว นุ่ม ขยายขนาดตามแรงโน้มถ่วงของโรค การร้อง การเบ่ง</p> <p>ในกรณีที่รอยโรคอยู่ลึก รอยโรคจะคลุมด้วยผิวหนังด้านบนที่ปกติ</p> <p><b>การดำเนินโรค:</b></p> <p>รอยโรคสามารถพบได้ตั้งแต่เกิด ยกเว้นกรณีรอยโรคอยู่ลึก อาจพบได้ภายหลัง เนื่องจากรอยโรคต้องโตระดับหนึ่งที่จะสัมผัสได้/ตรวจพบ</p> <p>รอยโรคจะโตเรื่อย ๆ ตามตัว และไม่หายไป</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>มีหลายรูปแบบ spongiform, multicystic, dilated tubular channels</li> <li>มักพบลักษณะ heterogeneous echogenicity โดยเฉพาะ hypoechoic</li> <li>อาจพบหินปูนภายในรอยโรค</li> <li>รอยโรคอาจพบเฉพาะที่ (localized) หรือกระจายได้</li> <li>Doppler ultrasound: ความหนาแน่นของหลอดเลือดจำนวนน้อย (low vascular density)</li> </ul>



ตารางที่ 3 การวินิจฉัยแยกโรค infantile hemangioma จากโรคอื่น ๆ (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 11, 13) (ต่อ)

โรค	ลักษณะทางคลินิก	ลักษณะจากการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler
Kaposiform hemangio-endothelioma	รอยโรคสีม่วงแดง จับแล้วแน่นกว่า IH อาจมีอาการเจ็บ อาจพบร่วมกับขนจำนวนมากกว่าปกติ (hypertrichosis) <b>การดำเนินโรค:</b> อาจพบได้ตั้งแต่แรกเกิด หรือมาพบภายหลัง อาจพบร่วมกับภาวะ Kasabach Merritt phenomenon (KMP) และในกรณีที่มีภาวะ KMP ร่วมด้วย รอยโรคจะโตเร็วมาก สีม่วงแดงเข้มมากขึ้น อาจพบจุดเลือดออกตามตัว หรือในรอยโรค	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ขอบเขตไม่ชัด</li> <li>• มักพบลักษณะ heterogeneous echogenicity</li> <li>• รอยโรคอาจพบเฉพาะที่ (localized) หรือกระจายได้</li> <li>• อาจพบหินปูนภายในรอยโรค</li> <li>• Doppler ultrasound: ความหนาแน่นของหลอดเลือดจำนวนมากปานกลางถึงมาก (moderate to high vascular density)</li> </ul>
Tufted angioma	รอยโรคเป็นแผ่น (patch) หรือปื้นแดงหนา (plaque) จับแล้วแข็งคล้ายยาง (rubbery) อาจมีอาการเจ็บ <b>การดำเนินโรค:</b> อาจพบได้ตั้งแต่แรกเกิด หรือมาพบภายหลัง อาจพบร่วมกับภาวะ KMP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ขอบเขตไม่ชัด</li> <li>• มักพบลักษณะ heterogeneous echogenicity</li> <li>• รอยโรคมักหนาน้อยกว่า 1 ซม.</li> <li>• Doppler ultrasound: ความหนาแน่นของหลอดเลือดจำนวนน้อย (low vascular density)</li> </ul>
Vascular-like tumor	พบได้ตั้งแต่แรกเกิด หรือภายหลังขึ้นกับชนิด โดยมีลักษณะสำคัญ (red flag) ที่ทำให้คิดถึงกลุ่มนี้ ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> <li>• พบตั้งแต่แรกเกิด หรือหลังอายุ 3-4 เดือน</li> <li>• ประวัติโตเร็วหลังอายุ 9-12 เดือน</li> <li>• รอยโรคกดเจ็บ</li> <li>• มีต่อมน้ำเหลืองโตข้างรอยโรค</li> <li>• พบร่วมกับการมีเนื้อตาย (necrosis), แผล หรือเลือดออกในก้อนที่พบภายหลังเกิด</li> <li>• รอยโรคติดกับเนื้อเยื่อด้านล่าง</li> <li>• รอยโรคมึลลักษณะแข็ง (firm) ขนาดมากกว่า 3 ซม.</li> </ul>	<p>ขึ้นกับชนิดของรอยโรค แต่ลักษณะที่สำคัญที่ทำให้คิดถึงกลุ่มนี้ออก หรือมะเร็งเหล่านี้ ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ต่อมน้ำเหลืองโต</li> <li>• มีการทำลายของกระดูกและเนื้อเยื่อใกล้เคียง</li> <li>• รอยโรคที่ไม่ได้เป็นตั้งแต่เกิด (non-congenital lesion) พบหินปูน/เลือดออกในรอยโรค/เนื้อตาย</li> <li>• มีประวัติว่ามีกระจายไปอวัยวะอื่น เช่น ปอด กระดูก ตับ</li> </ul>

## การดูแลรักษา

ส่วนมาก IH ไม่จำเป็นต้องรักษา เพียงแต่ติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในระยะ proliferative เพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจพบได้ เช่น การแตกเป็นแผล ทำให้รูปร่างหน้าหรืออวัยวะผิดปกติ บังการมองเห็นจากรอยโรคบริเวณตา นอกจากนี้อาจต้องระวังภาวะเลือดออก เนื่องจากโดนขีดข่วน แตกเป็นแผลหรือกระแทก

### ข้อบ่งชี้ในการรักษา IH<sup>4,8</sup> ได้แก่

- รอยโรคที่แตกเป็นแผล
- รอยโรคในบริเวณที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะสำคัญ เช่น เปลือกตา จมูก ซึ่งอาจบังการมองเห็น ส่งผลให้เกิดภาวะตาขี้เกียจ (amblyopia) หรืออุดกั้นทางเดินหายใจ กัดการทำงานของระบบประสาท (neural structure)
- รอยโรคในอวัยวะอื่น ๆ ที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงถึงชีวิต เช่น รอยโรคในตับ ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (high-output heart failure) รอยโรคบริเวณ subglottic ซึ่งจะเปิดหรืออุดกั้นทางเดินหายใจ
- รอยโรคที่อาจส่งผลให้เกิดการผิดรูป เช่น รอยโรคขนาดใหญ่ที่ใบหน้า โดยเฉพาะที่จมูก ใบหู ทำให้รูปร่างของจมูก หรือใบหูผิดรูป

จุดประสงค์ในการรักษา คือ การรักษาในช่วง proliferative เพื่อยับยั้งการเติบโตของรอยโรคและทำให้รอยโรคยุบลง ส่วนการรักษาในระยะหลัง เพื่อรักษารอยโรคที่เหลือเป็นเนื้อเยื่อเส้นใยและไขมัน (fibrofatty tissue) หรือแผลเป็น (scar)

ในปัจจุบันแบ่งเป็นการรักษาด้วยยา การรักษาด้วยเลเซอร์หรือการผ่าตัด

### 1. การรักษาด้วยยา

ยาที่เป็นหลักในการรักษาในปัจจุบัน คือ ยากลุ่ม beta blocker ได้แก่ propranolol, atenolol และยาทา timolol

#### Propranolol

เป็น nonselective beta-adrenergic receptor antagonist ที่มีการค้นพบว่า สามารถนำมาใช้รักษาโรค IH ได้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551<sup>15</sup> และผ่านการรับรองนำมาใช้รักษาโรค IH โดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2557<sup>16</sup>

**กลไกการออกฤทธิ์** ไม่ทราบแน่ชัด แต่มีการศึกษาพบว่า propranolol ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ส่งผลให้รอยโรคนิ่มและสีซีดลง<sup>4</sup> ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดแดง (antiangiogenesis) ผ่านทาง VEGF-A, การกระตุ้น VEGF receptor 2, ปรับลด phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt และ mitogen-

activated protein kinase signaling ในเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงใน IH<sup>17</sup> รวมถึง basic fibroblast growth factor, matrix metalloproteinase -2 และ -9<sup>4,18</sup>

**ขนาดยา** 1-3 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง โดยมีระยะห่างอย่างน้อยที่สุด 6 ชั่วโมง ระยะเวลาทานอย่างน้อย 6 เดือน หรือจนกระทั่งพ้นระยะ proliferative ไปแล้ว ซึ่งชมรมแพทยผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทยได้ออกแนวทางการดูแลรักษาโรคนี้ในปีพ.ศ. 2562<sup>19</sup> เพื่อเป็นแนวทางให้กุมารแพทย์ใช้อ้างอิงถึงวิธีการรักษา และการให้ยา propranolol ใน IH

**ประสิทธิภาพ** จากการทบทวนวรรณกรรมเป็นระบบจาก 41 การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1,264 ราย ใช้ขนาดยาเฉลี่ย 2.1 มก./กก./วัน ในระยะเวลาเฉลี่ย 6.4 เดือนพบว่า ประสิทธิภาพในการรักษาระดับดีเฉลี่ยร้อยละ 98 (ร้อยละ 82-100) และมีอัตราการยโรคใหญ่ขึ้นหลังหยุดยา (rebound) เฉลี่ยร้อยละ 17<sup>20</sup>

**ผลข้างเคียง** ได้แก่ ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด การนอนหลับผิดปกติ หลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ดังนั้นในช่วงแรกที่มีการนำยามาใช้ ได้มีคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในต่างประเทศให้ต้องมีการคัดกรองหลายอย่างก่อนเริ่มให้ยา เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การปรึกษากุมารแพทย์โรคหัวใจ เพื่อคัดกรองความผิดปกติของหัวใจก่อนเริ่มให้ยา หลังจากมีการใช้มาเป็นระยะเวลาประมาณ 14 ปี พบว่า โอกาสเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงพบได้น้อยมาก จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กจำนวน 783 รายที่มีการให้ยา หรือปรับยา propranolol จำนวน 1,148 ครั้งพบว่า ไม่มีเหตุการณ์รุนแรงที่ทำให้ต้องหยุดยา รวมทั้งไม่พบภาวะความดันเลือดต่ำ หรือหัวใจเต้นช้าที่มีอาการที่ต้องได้รับการรักษาหรือหยุดยา<sup>21</sup> อย่างไรก็ตามผู้ประพันธ์ยังคงเสนอแนะให้ปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาโรค IH ที่ชมรมแพทยผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทยได้ให้คำแนะนำไว้<sup>19</sup> และติดตามข้อมูลที่อาจมีการเปลี่ยนแปลงต่อไป

เพื่อเป็นการลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยด้วยโรคใด ๆ ก็ตามที่ทำให้รับประทานนมหรืออาหารได้น้อย รวมถึงมีอาการหลอดลมหดเกร็ง แนะนำให้หยุดยา propranolol ไว้ก่อนชั่วคราว และกลับมารับประทานยาต่อหลังจากที่ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้เป็นปกติหรืออาการเจ็บป่วยดีขึ้น อย่างไรก็ตามมีปัญหาบางอย่างที่อาจแก้ไขลำบาก คือ ปัญหาการนอนกรนของผู้ป่วย เนื่องจาก propranolol เป็น non-selective beta-adrenergic receptor antagonist จึงสามารถผ่านเข้าทำงานระหว่างเลือด-สมอง (blood-brain barrier) จึงเกิดปัญหาเรื่องการนอนผิดปกติได้

## Atenolol

เป็น selective beta-adrenergic receptor antagonist ที่นำมาใช้ทดแทน propranolol ในกรณีที่อาจเกิดผลข้างเคียงจากการให้ยา propranolol เช่น มีโรคปอดเรื้อรัง เนื่องจาก atenolol เป็น selective beta-adrenergic receptor antagonist จึงมีโอกาสเกิดหลอดลมหดเกร็งน้อยกว่า โอกาสเกิดความผิดปกติด้าน

การนอนหลับรวมถึงผลต่อระบบประสาทส่วนกลางน้อยกว่า เพราะไม่ผ่านเข้าทำนบระหว่างเลือด-สมอง รวมทั้งจำนวนครั้งในการให้ยาต่อวันน้อยกว่า ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับประทานยาครบถ้วนตามที่แพทย์สั่งมากกว่า<sup>16</sup>

**ขนาดยา** 0.5-2 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง

**ประสิทธิภาพ** จากการทบทวนวรรณกรรมเป็นระบบจาก 8 การศึกษา ในผู้ป่วยจำนวน 608 ราย โดยมีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ร่วมด้วยจำนวน 2 การศึกษา ขนาดยาที่ใช้ 0.5-2 มก./กก./วัน พบว่า propranolol มีอัตราการตอบสนองดีกว่า atenolol 1.36 เท่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% confidence interval 0.85, 2.18) ส่วน atenolol เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า และอัตราการโยกใหญ่ขึ้นหลังหยุดยาน้อยกว่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>22</sup>

**ผลข้างเคียง** ยังพบผลข้างเคียง เช่น ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด การนอนหลับผิดปกติ หลอดลมหดเกร็งได้ แต่พบน้อยกว่า propranolol (ร้อยละ 70 ใน propranolol และ 44.4 ใน atenolol) ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงไม่แตกต่างกัน<sup>23</sup>

## Timolol

เป็น nonselective beta-adrenergic receptor antagonist ได้มีการนำมาใช้รักษา IH ชนิดต้นที่เป็นปื้นแบน ๆ (plaque type)

**วิธีการใช้ยา** ทา 1-5 ครั้ง/วัน

**ประสิทธิภาพ** แนะนำให้ใช้ในระยะเวลา proliferative แรก ๆ จะมีประสิทธิภาพมากกว่าใช้ในระยะเวลาหลังหรือระยะถดถอยสภาพ เพื่อป้องกันการเกิดรอยโรคที่เหลือเป็นเนื้อเยื่อเส้นใยและไขมัน มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 731 ราย พบว่า timolol สามารถทำให้รอยโรคในผู้ป่วยร้อยละ 69.6 มีสีซีดลงมากกว่าร้อยละ 10, ร้อยละ 24 ไม่พบการเปลี่ยนแปลง และร้อยละ 6.4 สีรอยโรคแดงมากขึ้น ในแง่ของขนาดรอยโรคพบว่า รอยโรคในผู้ป่วยร้อยละ 38.8 มีขนาดเล็กลง, ร้อยละ 48 ไม่พบการเปลี่ยนแปลง และร้อยละ 13.2 ขนาดรอยโรคใหญ่ขึ้น<sup>24</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดยใช้ยาหลอกในผู้ป่วยจำนวน 69 รายพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยา timolol (ร้อยละ 42) และยาหลอก (ร้อยละ 36) ในการทำให้รอยโรคหายไปหมด หรือเกือบหมดเมื่อติดตามไปนาน 24 สัปดาห์ โดยพบว่าการทายา timolol ไม่พบผลข้างเคียงในระบบอื่น ๆ (systemic adverse effects)<sup>25</sup>

**ผลข้างเคียง** พบน้อย แต่ต้องระมัดระวังการใช้ในรอยโรคที่มีแผลเปิด หรือตำแหน่งที่มีการอุดตัน (occlusion)

## 2. การรักษาด้วยการผ่าตัด

เนื่องจากการดำเนินโรคของ IH จะหายได้เองจึงไม่พิจารณาผ่าตัดในระยะ proliferative หรือระยะ

ถอยสภาพช่วงแรก อาจพิจารณาผ่าตัดในกรณีที่ยังมีก้อนและมีก้าน (pedunculated mass) หรืออาจทำในช่วงที่ยังมีรอยโรคเหลือเป็นเนื้อเยื่อเส้นใยและไขมัน เพื่อการตกแต่งให้สวยงาม

### 3. การรักษาด้วย pulsed dye laser

พิจารณาทำในรอยโรคที่มีแผล และอาการไม่ดีขึ้นด้วยการทายาและ/หรือรับประทานยาปฏิชีวนะ เพื่อให้แผลหายเร็วขึ้น<sup>9</sup>

## ภาวะแทรกซ้อน

อาจพบภาวะแทรกซ้อนในรอยโรคเอง เช่น การแตกเป็นแผล หรือภาวะแทรกซ้อนจากการที่รอยโรคกดทับหรือเบียดการทำงานของอวัยวะสำคัญ เช่น การมองเห็น หรือทำให้ผิดรูป เช่น ปลายจมูก หรือเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากการที่มีรอยโรคในตับ หรือเกิดภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์น้อยกว่าปกติจากการที่มีรอยโรคในตับ หรือรอยโรคขนาดใหญ่

## การพยากรณ์โรค

โรค IH มีการพยากรณ์โรคดี รอยโรคสามารถหายได้เอง แต่อาจเกิดเป็นเนื้อเยื่อเส้นใยและไขมันในรอยโรคขนาดใหญ่ หรือเกิดแผลเป็นในกรณีที่แตกเป็นแผล

## เอกสารอ้างอิง

1. Chatproedprai S, Wananukul S. Survey of common cutaneous lesions in healthy infants at the well baby clinic. J Med Assoc Thai 2008; 91: 1356-9.
2. Johnson AB, Richter GT. Vascular Anomalies. Clin Perinatol 2018; 45: 737-49.
3. Gertler TS, Stack CV. Imaging of Glutamate Concentration in Sturge-Weber Syndrome. Pediatr Neurol Briefs 2017; 31: 2.
4. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. Lancet 2017; 390: 85-94.
5. Luu J, Cotton CH. Hemangioma Genetics and Associated Syndromes. Dermatol Clin 2022; 40: 393-400.
6. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. J Am Acad Dermatol 2021; 85: 1379-92.
7. Luu M. Neonatal consultations: vascular lumps, bumps, and tumors in the neonate. Cutis 2019; 104: 260-2.
8. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. Pediatrics 2015; 136: e1060-104.

9. Wananukul S, Chatproedprai S. Ulcerated hemangiomas: clinical features and management. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 1220-5.
10. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010; 126: e418-26.
11. Johnson CM, Navarro OM. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 1184-95.
12. Briones M, Adams D. Neonatal Vascular Tumors. *Clin Perinatol* 2021; 48: 181-98.
13. Johnson CM, Navarro OM. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 1196-208.
14. Hoornweg MJ, Theunissen CI, Hage JJ, van der Horst CM. Malignant differential diagnosis in children referred for infantile hemangioma. *Ann Plast Surg* 2015; 74: 43-6.
15. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-51.
16. Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, Wang L, Golden AB. Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 413-21.
17. Lee JC, Modiri O, England RW, Shawber CJ, Wu JK. Propranolol Therapy in Infantile Hemangioma: It Is Not Just About the Beta. *Plast Reconstr Surg* 2021; 147: 875-85.
18. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, Zhu H, Ge SF, Fan XQ. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. *World J Pediatr* 2013; 9: 221-9.
19. ชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาโรค infantile hemangioma 2562 [cited 2023 Feb 19]; 1: [12 pages]. Available from: URL: <https://www.thaipediatrics.org/?p=700>
20. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 182-91.
21. Püttgen KB, Hansen LM, Lauren C, Stefanko N, Mathes E, Olsen GM, et al. Limited utility of repeated vital sign monitoring during initiation of oral propranolol for complicated infantile hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 345-52.
22. Liu Z, Wu C, Song D, Wang L, Li J, Wang C, et al. Atenolol vs. propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020; 20: 1644-52.
23. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhang X, Zhou J, Li L, et al. Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants With Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147: 599-607.
24. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2016; 138.

25. Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roé-Crespo E, Bernabeu-Wittel J, Montserrat-García MT, Puig L, et al. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2021; 157: 583-7.

