

# Complicaciones severas en el tratamiento de las anomalías vasculares\*

L.F. Avila, J.C. López Gutiérrez, M. Díaz, J.L. Encinas, A.L. Luis, S. Rivas, F. Hernández, L. Martínez, Z. Ros

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil «La Paz». Madrid.

**RESUMEN: Introducción.** El éxito del tratamiento de las anomalías vasculares en la infancia depende de un diagnóstico inicial correcto y una secuencia acertada en el empleo de los agentes terapéuticos. Los recursos disponibles en la actualidad se dividen en: farmacológico, endovascular, quirúrgico y láser. Sus resultados son variables y no están exentos de complicaciones.

**Material y métodos.** Revisamos el historial de los pacientes con complicaciones severas secundarias al tratamiento durante los últimos 5 años.

**Resultados.** Encontramos 5 pacientes con diversas modalidades terapéuticas empleadas en la corrección de anomalías vasculares.

1. Paciente con hemangioma en labio superior sin respuesta a tratamiento con corticoides y en tratamiento con interferón, que desarrolló neutropenia severa de larga duración, obligando a la extirpación quirúrgica precoz de la lesión.
2. Paciente con hemangioma orbitario que presenta exoftalmos severo y tratamiento con interferón por resistencia a corticoides, que desarrolló diplegia espástica revertida al interrumpir el tratamiento.
3. Paciente con síndrome Blue Rubber Bleb Nevus a la que se realizó esclerosis percutánea y sufrió necrosis de gran parte del muslo izquierdo, con parálisis ciática irreversible.
4. Paciente con malformación arteriovenosa de muslo y glúteo derechos con endoprótesis femoral colocada en otro centro por sangrado masivo y posterior extirpación de toda la malformación, presentando isquemia recidivante por trombosis de la endoprótesis femoral y amputación del pie.
5. Paciente con hemangioendoteloma kaposiforme y corticoterapia prolongada a altas dosis en otro centro hospitalario, que falleció por meningoencefalitis en el contexto de inmunosupresión severa.

**Conclusiones.** El tratamiento de las anomalías vasculares en la infancia precisa un diagnóstico inicial de certeza. De no establecerse correctamente la secuencia terapéutica, los fármacos útiles pueden volverse ineficaces o peligrosos. La mayoría de las complicaciones en el tratamiento de estos pacientes son evitables.

**PALABRAS CLAVE:** Malformaciones vasculares; Angiomas; Diagnóstico; Tratamiento; Complicaciones.

**Correspondencia:** Dr. Luis Felipe Avila Ramírez, Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil «La Paz», Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

\*Trabajo presentado en el IV Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica (XLI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica). Salamanca, 22-25 de mayo de 2002.

Recibido: Mayo 2002

Aceptado: Enero 2003

## SEVERE COMPLICATIONS IN THE TREATMENT OF VASCULAR ANOMALIES

**ABSTRACT: Background.** Success in the treatment of vascular anomalies during infancy depends on an accurate early diagnosis and a correct therapeutic management. Current available resources can be divided into pharmacologic, endovascular, surgical, and laser. Results are variable, and complications should always be kept in mind.

**Methods.** We reviewed all patients with vascular anomalies who suffered from major complications directly due to the treatment during the past five years.

### Results:

1. A patient with an upper lip hemangioma following treatment with interferon after no response to steroids. A long-term severe neutropenia forced to an early surgical excision of the lesion.
2. A patient suffering from an orbital hemangioma with severe exophthalmus was treated with interferon because of a steroid-resistance. A spastic diplegia due to interferon reverted after treatment was discontinued.
3. In a patient with a Blue-Rubber Bleb Nevus syndrome, extended percutaneous sclerotherapy was performed. She developed skin necrosis of the left leg and a permanent sciatic nerve paralysis.
4. In a patient with an arteriovenous malformation on the right leg and gluteous, a femoral artery endoprosthesis was placed because of a massive bleeding. She underwent a total excision of the malformation and developed a recurrent ischemia related to a femoral thrombosis. Finally a foot amputation was needed.
5. A patient with a Kaposi-like hemangio-endothelioma who was following a high dose prolonged steroid therapy died because of a meningoencephalitis related to a severe immunosuppression.

**Conclusions.** Treatment of vascular anomalies during childhood need an early accurate diagnosis. If a right therapeutic sequence is not performed, useful drugs can turn into inefficient or dangerous. Most treatment complications in these patients can be avoided.

**KEY WORDS:** Vascular anomalies; Children; Diagnosis; Treatment; Complications.

## INTRODUCCIÓN

El avance en el diagnóstico de las malformaciones vasculares congénitas ha conseguido una mejor selección de las diferentes posibilidades terapéuticas de cara a mejorar el resultado final funcional y estético.



**Figura 1.** Paciente prematura con hemangioma congénito en labio superior, de crecimiento rápido en las primeras semanas de vida y que no respondió al tratamiento con corticoides, por lo que se instauró interferón a dosis habitual.

Las anomalías vasculares son poco usuales pero de manejo difícil. Porque no existe una clasificación estandarizada y sistemática, por su difusa localización y por la dificultad técnica de la resección completa.

En el intento de clasificar estas lesiones se ha tomado como base la embriología<sup>(1)</sup>, el carácter del componente endotelial<sup>(2,3)</sup>, o simplemente la apariencia y comportamiento clínico-patológico<sup>(4)</sup>.

El éxito del tratamiento depende de un diagnóstico inicial correcto y una secuencia acertada en el empleo de los agentes terapéuticos disponibles farmacológicos, endovasculares, quirúrgicos o láser<sup>(5)</sup>.

Durante demasiados años hemos denominado angiomias a todas las anomalías vasculares y las hemos tratado con métodos similares de forma indiscriminada hasta que se han separado los hemangiomas<sup>(6)</sup>, el angioblastoma, el angioma congénito, el angioma no involutivo o el hemangioendotelioma kaposiforme de malformaciones vasculares de alto flujo, venosas, linfática y capilares<sup>(7)</sup>.

El armamentario terapéutico se ha ido seleccionando para cada tipo de trastorno y como hemos dicho los resultados son ahora más efectivos<sup>(8)</sup>. No obstante, los métodos de tratamiento pueden causar complicaciones severas<sup>(9)</sup>, y además algunas de estas enfermedades son incurables, por lo que el adulto está condenado a vivir con ellas el resto de su vida. A veces, en su intento de tratar de forma agresiva tumores o malformaciones vasculares damos lugar a complicaciones que en muchos casos son evitables en un afán de curación<sup>(9)</sup>.



**Figura 2.** La misma paciente de la figura anterior tras la extirpación quirúrgica del defecto estético residual.

El presente trabajo muestra algunos ejemplos de estas complicaciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio retrospectivo de las complicaciones en 5 niñas tratadas en el Departamento de Cirugía Pediátrica del Hospital Infantil «La Paz» durante los últimos 5 años por diversos tumores y malformaciones vasculares.

*Caso 1.* Paciente de 1.500 g con hemangioma congénito de crecimiento rápido durante las primeras semanas de vida en quien se intentó frenar el crecimiento de la tumoración que afectaba al labio y a la nariz derecha con corticoides. Éstos fueron ineficaces, por lo que se inició tratamiento con interferón a dosis de  $3 \times 10^6$  de UI por metro cuadrado de superficie corporal.

A las pocas semanas de vida desarrolló una neutropenia progresiva e incontrolada de hasta 700 neutrófilos. Por su riesgo en un prematuro se suspende el tratamiento, y una vez que se recuperan las cifras de glóbulos blancos, leucocitos y neutrófilos se procede a la resección quirúrgica de la lesión con resultado estético y funcional satisfactorio (Figs. 1 y 2).

*Caso 2.* Paciente de 8 meses de edad con exoftalmos severo debido a tumoración retro-ocular de crecimiento progresivo durante las primeras semanas de vida. La RMN y la Eco Doppler muestran que se trata de un hemangioma. Se procede a tratamiento con interferón durante 9 meses al cual el paciente no responde. Presenta al final del mismo un cuadro de espasticidad y dificultad de movimiento con signo de Babinski positivo en ambas extremidades inferiores directamente relacionado con el tratamiento con interferón<sup>(10-12)</sup> (Figs. 3 y 4).



**Figura 3.** Paciente con exoftalmos severo provocado por hemangioma retroorbitario de crecimiento progresivo en las primera semanas de vida. Se inició tratamiento con interferón después de no presentar respuesta a los corticoides orales.



**Figura 4.** Resultado final tras suspender la pauta de tratamiento con interferón.



**Figura 5.** Paciente afecta de síndrome Blue Rubber Bleb Nevus con malformación venosa gigante localizada en región inguinal, pélvica y extremidad inferior izquierda, asociada a hemorragia digestiva. Ante su importante coagulopatía de consumo se inició embolización de la lesión a dosis elevadas para tratar de conseguir detener el flujo a través de la malformación.



**Figura 6.** Aspecto definitivo de la misma paciente tras necrosis cutánea extensa y extirpación de la malformación.

*Caso 3.* Paciente con malformación venosa gigante que afecta a la extremidad inferior, región inguinal y pelvis, que desarrolla episodios de hemorragia digestiva por Síndrome de Bean o Blue Rubber Bleb Nevus<sup>(13, 14)</sup>. Ante la aparición de coagulopatía de consumo muy severa se decide el tratamiento agresivo de la lesión, realizando embolización con Ethibloc® que debe ser prolongada y con dosis elevadas del agente esclerosante para conseguir reseca o detener el flujo a través de la malformación. En los días siguientes a la esclerosis desarrolla un cuadro de necrosis tanto cutánea como muscular de la parte superior del muslo con afectación del nervio ciático, procediendo a la extirpación completa de la malformación y cobertura cutánea con autoinjertos lamina-

res. El postoperatorio se desarrolla favorablemente, con secuelas de parálisis ciática que precisa tratamiento quirúrgico paliativo. Aun así, la aparición generalizada de malformaciones venosas prosigue y el cuadro subyacente de hipofibrinogenemia precisa tratamiento complementario con fibrinógeno, octreótido y concentrado de hemafés (Figs. 5 y 6).

*Caso 4.* Paciente con malformación arteriovenosa de alto flujo diagnosticada previamente como angioma, que súbitamente nuestra zona de ulceración a nivel de la rodilla de tamaño cada vez más grande y en algunas ocasiones con sangrado masivo que obliga a ingreso hospitalario en repetidas ocasiones y a embolizaciones sin éxito. La paciente tiene una evolución tórpida que precisa un catéter intratecal con administración de morfina debido al dolor exacerbado permaneciendo ingresada durante 8 meses en su hospital de referencia. Es enviada para valorar la extirpación de la lesión. A su ingreso se aprecia que las características en la RMN y en estudio angiográfico corresponden al de una malformación ar-



**Figura 7.** Paciente con malformación arteriovenosa de alto flujo con ulceración a nivel de la rodilla y sangrado masivo. Fue tratada sin éxito en su hospital de origen mediante embolizaciones y la colocación de una prótesis endofemoral bajo control radiológico.

teriovenosa en estadio III de Schöbinger, por lo que se decide su tratamiento quirúrgico.

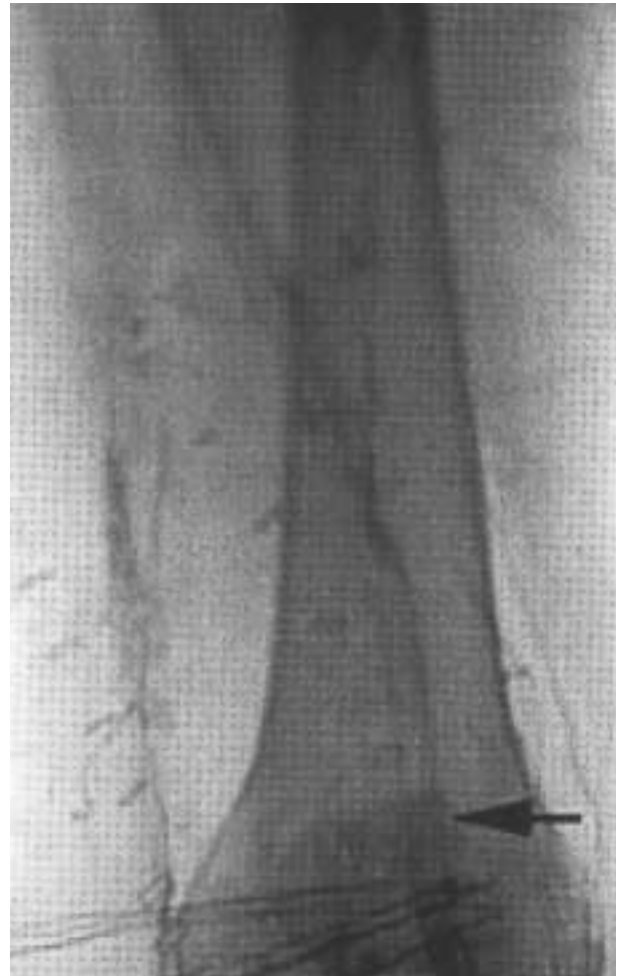
En una de las arteriografías previas realizadas en su hospital de origen para intentar controlar uno de los sangrados se coloca una prótesis endofemoral por vía endovascular. La paciente es intervenida quirúrgicamente y se extirpa radicalmente la lesión, procediéndose a autoinjerto laminar de los defectos cutáneos, que incluyen la extirpación parcial del cuádriceps afectado por la malformación. Una vez que se ha conseguido la extirpación radical la paciente experimenta un postoperatorio óptimo con reepitelización de todas las lesiones y buena cicatrización a corto plazo.

En las semanas posteriores desarrolla un cuadro de isquemia aguda recidivante de la extremidad como consecuencia de la trombosis en el stent endofemoral que se había colocado previamente. A consecuencia de la trombosis y la isquemia aguda recidivante se procede a la amputación de la extremidad, desde el tercio proximal de la pierna (Figs. 7 y 8).

*Caso 5.* Paciente diagnosticado de angioma y al que se le somete a tratamiento con corticoides durante 16 meses sin respuesta. Dicho angioma posteriormente se diagnosticó histológicamente como hemangioendotelioma kaposiforme. El paciente desarrolla una meningoencefalitis grave ingresando en la Unidad de Cuidados Intensivos y fallece a los pocos días de su ingreso, estando relacionada la defunción directamente con la aparición de meningoencefalitis y la inmunosupresión provocada por el tratamiento con corticoides a dosis altas durante larga duración<sup>(15)</sup>.

## DISCUSIÓN

Como hemos visto en los casos precedentes el tratamiento de las malformaciones vasculares congénitas debe ser en algunas ocasiones radical, en otras agresivo y en otras meramente paliativo. Debemos ser conscientes en todo momento de cuales son las alternativas terapéuticas en cada uno de



**Figura 8.** Semanas después desarrolló una isquemia aguda de la extremidad como consecuencia de la trombosis por el stent endofemoral, cuadro que requirió la amputación de la extremidad.

los trastornos obteniendo el máximo rendimiento y teniendo en cuenta el riesgo de los efectos secundarios del tratamiento a seguir<sup>(8, 16)</sup>.

Con respecto a los angiomas que crecen progresivamente debe valorarse primero si el tumor es verdaderamente un angioma. Si es un angioma en fase proliferativa, habrá que valorar la localización, y si el crecimiento es rápido tendremos que considerar como primera opción terapéutica los corticoides sistémicos o intralesionales<sup>(17)</sup>. Éstos son mucho más útiles en los primeros 6 meses de vida mientras dura la fase de proliferación del hemangioma. Si no hay respuesta a los corticoides en 15 días, éstos deben ser suspendidos inmediatamente y valorar el tratamiento con interferón en función de la gravedad de los síntomas, o la extirpación si es posible.

Cuando se decide el tratamiento con interferón se debe tener en consideración la situación del paciente desde el punto de vista clínico, y en segundo lugar, que la dosis de interferón es acumulativa.

Al igual que con los corticoides, una vez que se implanta el tratamiento con interferón hay que valorar la respuesta, y si ésta no se produce no tiene sentido continuar el tratamiento.

En la actualidad el tratamiento con interferón, ya sea  $2\alpha$  o  $2\beta$ <sup>(18, 19)</sup> se considera de elección, después del fallo con la terapia con corticoides en pacientes con síntomas muy graves o con pronóstico malo en cuanto a la evolución de las lesiones. No debe ser, en ningún caso, el tratamiento de primera elección en los hemangiomas convencionales.

Desde hace muchos años se conoce el tratamiento con interferón como agente antiangiogénico en otros trastornos, y de hecho se utiliza en trastornos no vasculares desde hace al menos 20 a 25 años; en el año 1988<sup>(10)</sup> fue descrita por primera vez la aparición de secuelas neurológicas después de la terapia con interferón en el tratamiento de los papilomas laríngeos juveniles. El tratamiento con interferón de las anomalías vasculares se inició en el Children's Hospital de Boston hacia el año 1992, después de los estudios realizados por el cirujano pediátrico J. Folkman<sup>(20, 21)</sup> en el laboratorio de anomalías vasculares de la Universidad de Harvard, en un niño originario de la ciudad de Denver con un angioma pulmonar que provocaba riesgo vital.

En la actualidad hay numerosos casos publicados de diplegia espástica como consecuencia del tratamiento con interferón y parece que este efecto de depósito del interferón se aprecia sobre una área de la corteza cerebral de escasa vascularización y que sufre del efecto antiangiogénico<sup>(22)</sup>, produciéndose un déficit vascular que da origen a la diplegia espástica en miembros inferiores, además de trastornos de la mielinización.

Por tanto, todo paciente en tratamiento con interferón debe seguir vigilancia neurológica minuciosa durante al menos una vez al mes o una vez cada tres meses en función de la dosis empleada. Los pacientes con más riesgo son aquellos que usan más de 6 meses el tratamiento con interferón. Si no hay respuesta a corticoides ni a interferón queda como alternativa la resección quirúrgica de la lesión.

Finalmente siempre es posible no instaurar tratamiento alguno y esperar la involución espontánea del hemangioma, aunque en algunas localizaciones y con algunos tamaños, esto puede representar un serio problema psicológico y una dificultad para la escolarización.

En cuanto al tratamiento de las malformaciones venosas el avance en las técnicas endovasculares y de embolización percutánea está consiguiendo reducir el número de intervenciones quirúrgicas.

En estos pacientes también es imprescindible que la malformación esté perfectamente diagnosticada como de bajo flujo. El radiólogo vascular se encargará de intentar ocluir aferentes arteriales y reducir los venosos para que la esclerosis sea más efectiva. En algunos casos y dada la aparición de síntomas de coagulopatía, el tratamiento debe ser más agresivo y es aquí donde aparece la posibilidad de secuelas. El

Ethibloc® es un agente esclerosante seguro y con menos complicaciones que la esclerosis con alcohol. Pese a ello en EE.UU. no está aprobado su uso, pero en Europa y concretamente en algunos centros con amplia experiencia en el tratamiento endovascular de anomalías vasculares como en el Hospital Lariboisiere de París, ha sido de uso electivo desde hace años, con mínimo índice de complicaciones. En el caso de nuestra serie, a pesar de que tuvimos una complicación, el resultado a largo plazo fue completamente satisfactorio. En cuanto al tratamiento de las anomalías vasculares de alto flujo nos encontramos, una vez más, ante un problema diagnóstico fundamental. Aproximadamente entre el 80 y 90% de ellas han sido diagnosticadas y tratadas previamente como angiomas o malformaciones capilares. Sólo la evolución progresiva con aparición de pequeñas tumoraciones vasculares superficiales y el dolor y sangrado en la ulceración local nos hacen comprender que no se trata de una lesión capilar y nos indica que estamos ante una anomalía vascular de alto flujo.

En estos casos la única solución posible es la resección radical de la lesión, en la cual deben evitarse a toda costa la ligadura de vasos, la sutura o la embolización aisladas, puesto que por la propia naturaleza de la lesión se abrirán nuevas vías, se producirán zonas de secuestro y no se conseguirá resultado paliativo ninguno. Antes de tomar medidas tan agresivas como la colocación de un catéter endovascular o una endoprótesis femoral debe estarse absolutamente convencido de que la resección de la lesión es imposible por el alto riesgo de que estas técnicas produzcan más daño que la propia malformación, como ha sucedido en nuestro caso.

Un problema similar ocurre en los pacientes con hemanjoendotelioma kaposiforme. El diagnóstico no es fácil en las primeras edades de la vida. Una adecuada exploración física nos va a ayudar a identificar estas lesiones como este tipo de tumor que obviamente es mucho más agresivo que el angioma convencional. En cualquier caso la biopsia nos dará el resultado definitivo y sólo entonces estará indicado establecer la terapia adecuada.

En principio, el tratamiento con corticoides tiene posibilidades de ser efectivo pero como hemos dicho en el tratamiento de los angiomas sólo en el caso de que resulte eficaz puede mantenerse largo tiempo. Si después de 1 o 2, como máximo 3 semanas no hay una respuesta clara al tratamiento con los corticoides debe suprimirse éste y comenzar la terapia con vincristina<sup>(23)</sup>.

El tratamiento con corticoides es potencialmente inmunosupresor y hay varias publicaciones de aparición de encefalitis por distintos gérmenes después de tratamientos a largo plazo con corticoides a altas dosis. Una vez más hay que llamar la atención sobre el uso indiscriminado de drogas a las que estamos muy acostumbrados a utilizar como es el caso de los esteroides que eventualmente pueden producir secuelas tan catastróficas como el fallecimiento del paciente.

En resumen, es imprescindible un diagnóstico correcto de la anomalía vascular antes de seleccionar la pauta terapéutica a la que se va a beneficiar. Si tenemos el diagnóstico exacto de la lesión y conocemos cuales son sus posibilidades terapéuticas podremos actuar contra ella con más agresividad, y con mayor convencimiento. Habrá que controlar en todo momento los efectos secundarios, pero debemos estar seguros de que si aparece un efecto secundario, lo hace en el contexto de un tratamiento que está indicado, lo que desgraciadamente no ocurre siempre. Por lo tanto, antes de instaurar cualquier terapia, aunque no parezca agresiva, como la administración de corticoides o la aplicación de láser hay que estar convencidos de que éste es el tratamiento específico para esta anomalía vascular concreta. Con este convencimiento podremos valorar más fácilmente la evolución de la misma, la respuesta al tratamiento y las posibilidades de complicaciones severas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Hageman JH. Congenital arteriovenous anomalies of the limbs. *Arch Surg* 1976;**111**:423-429.
- Mulliken JB, Zetter BR, Folkman J. In vitro characteristics of endothelium from hemangiomas and vascular malformations. *Surgery* 1982;**92**:348-353.
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;**69**:412-422.
- Trout HH 3rd, McAllister HA Jr, Giordano JM, Rich NM. Vascular malformations. *Surgery* 1985;**97**:36-41.
- Mueller BU, Mulliken JB. The infant with a vascular tumor. *Semin Perinatol* 1999;**23**:332-340.
- Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 1993;**40**:1177-1200.
- Garzón MC, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:275-279.
- Trout HH 3rd, McAllister HA Jr, Giordano JM. Vascular anomalies. *J Vasc Surg* 1986;**3**:833-836.
- Lobato E, Martínez L, Leal N, Díaz M, Díez-Pascual R, Velasco B, Ros Z, López-Gutiérrez JC. Hemangiomas and vascular malformations. Review and update. *Cir Pediatr* 1997;**10**:119-121.
- Vesikari T, Nuutila A, Cantell K. Neurologic sequelae following interferon therapy of juvenile laryngeal papiloma. *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**:619-622.
- Enjolras O. Neurotoxicity of interferon alfa in children treated for hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 1998;**39**:1037-1038.
- Worle H, Maass E, Kohler B, Treuner J. Interferon alpha-2 $\alpha$  therapy in haemangiomas of infancy: spastic diplegias as a severe complication. *Eur J Pediatr* 1999;**158**:344.
- Jain A, Kar P, Chander R, Khandpur S, Jain S, Prabhaskar K, Gangwal P. Blue rubber bleb nevus syndrome: a cause of gastrointestinal hemorrhage. *Indian J Gastroenterol* 1998;**17**:153-154.
- Oranje AP. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Dermatol* 1986;**3**:304-310.
- Koeleman JG, Rustemeijer C, Wijermans PW, MacLaren DM. Cryptococcal meningitis after prolonged corticosteroid therapy. *Neth J Med* 1990;**36**:242-245.
- Trout HH 3rd. Management of patients with hemangiomas and arteriovenous malformations. *Surg Clin North Am* 1986;**66**:333-338.
- Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS, Saber WL, Lew K, Morwood DT. Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1989;**83**:459-467.
- Ezekowitz RA, Mulliken JB, Foldman J. Interferon alpha-2 $\alpha$  therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;**326**:1456-1463.
- Tamayo L, Ortiz DM, Orozco-Covarrubias L, Duran-McKinster C, Mora MA, Avila E, Teixeira F, Ruiz-Maldonado R. Therapeutic efficacy of interferon alpha-2 $\beta$  in infants with life-threatening giant hemangiomas. *Arch Dermatol* 1997;**133**:1567-1571.
- Folkman J. Successful treatment of an angiogenic disease. *N Engl J Med* 1989;**320**:1211-1212.
- Folkman J, Ingber D. Inhibition of angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1992;**3**:89-96.
- Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD. Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. *Neurology* 1991;**41**:672-676.
- Moore J, Lee M, Garzón M, Soffer S, Kim E, Saouaf R, Del Toro G, Yamashiro D, Kandel J. Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J Pediatr Surg* 2001;**36**:1273-1276.