



Posible síndrome de PHACE(S)

M.^ª Inés Jiménez Castillo^a, Francisco Javier Moleón Rodríguez^b, Rafael Martín Masot^c

^aPediatra. CS Almanjayar. Granada. España • ^bMIR-MFyC. CS Cartuja. Granada. España
• ^cMIR-Pediatría. Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. Granada. España.

Publicado en Internet:
10-enero-2017

M.^ª Inés Jiménez Castillo:
inesjc2005@hotmail.com

- Palabras clave:**
- Hemangioma
 - Síndrome de Dandy-Walker
 - Infarto cerebral
 - Enfermedades arteriales cerebrales
 - Accidente cerebrovascular
 - Anomalías cutáneas

Resumen

Los hemangiomas infantiles son un motivo de consulta frecuente en Pediatría. El síndrome de PHACE(S) es un síndrome neurocutáneo a sospechar cuando se observan extensos hemangiomas cutáneos; en mayor grado si afectan al rostro. Es importante su diagnóstico, basado en criterios clínicos, para poder evaluar y tratar posibles complicaciones, algunas potencialmente letales. El adecuado manejo del paciente y sus necesidades requiere una intervención multidisciplinar, enfocada a disminuir el estrés e impedir la aparición de complicaciones del hemangioma y de las alteraciones asociadas al síndrome. Los β -bloqueantes constituyen la primera línea en el tratamiento de los hemangiomas cutáneos, pero en estos pacientes, en caso de instaurarlos, es fundamental el despistaje previo de posibles malformaciones cerebrovasculares y cardíacas. Las alteraciones endocrinas son poco frecuentes, por lo que se precisa una alta sospecha diagnóstica para que no pasen desapercibidas.

Possible PHACE(S) syndrome

- Key words:**
- Hemangioma
 - Dandy-Walker syndrome
 - Cerebral infarction
 - Cerebral arterial diseases
 - Stroke
 - Skin abnormalities

Abstract

Infantile hemangiomas are a frequent reason for consultation in Pediatrics. When extensive cutaneous hemangiomas are observed and specially if they affect the face, we should suspect a neurocutaneous disorder called PHACE(S) syndrome. Diagnosis must be based on clinical criteria in order to evaluate and treat possible complications that sometimes can be lethal. A proper management of the patients requires a multidisciplinary intervention, with the purpose of reducing stress and preventing the occurrence of complications of the hemangioma and the disorders associated to the syndrome. Beta-blockers are employed as first-line treatment of cutaneous hemangiomas, but in these patients a prior screening of possible cerebrovascular and cardiac malformations is needed. Endocrine alterations are rare, so a high diagnostic suspicion is required to avoid going unnoticed.

CASO CLÍNICO

Lactante de tres meses de edad que consulta por primera vez en Atención Primaria por posible alteración en la visión no detectada hasta el momento;

los padres refieren que “mete el ojo izquierdo hacia dentro y con ese ojo parpadea menos de lo habitual”.

Se trata de una recién nacida a término, hija única, con embarazo controlado sin incidencias y parto

Cómo citar este artículo: Jiménez Castillo MI, Moleón Rodríguez FJ, Martín Masot R. Posible síndrome de PHACE(S). Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:51-6.

vaginal eutócico, que presenta desde el nacimiento extensas lesiones segmentarias a nivel torácico, que se extienden de forma metamérica hasta la mitad de la espalda y afectan al miembro superior derecho y la mano ipsilateral (siendo esta de mayor tamaño que la izquierda); las lesiones son compatibles con dos hemangiomas. Es valorada por el Servicio de Dermatología, mediante ecografía Doppler, con la que se confirma una malformación vascular capilar extensa; se solicita una resonancia magnética (RM) del miembro y seguimiento en consulta externa.

En la exploración, aparte de los hemangiomas descritos (Figs. 1, 2 y 3) y del linfedema en la mano derecha, destaca que no fija la mirada ni sigue con la misma, presenta un estrabismo convergente intermitente en ojo izquierdo, siendo muy llamativa la ausencia de defensa ante estímulos en dicho ojo, el cual no presenta reflejo corneal. La exploración del ojo derecho es normal, al igual que el reflejo rojo bilateral. No asocia rasgos dismórficos ni otras alteraciones neurológicas y el resto de la exploración por órganos y aparatos es anodina.

Se deriva para estudio de imagen y seguimiento por Oftalmología y Neuropediatría. La RM craneal (Fig. 4) pone de manifiesto una hipoplasia severa de la vía óptica (mayor en el lado izquierdo), displasia cerebelosa y malformación en el desarrollo cortical (displasia y heterotopias). El resto de los estudios realizados hasta el momento son normales (radiografía de tórax, estudio cardiológico, *array*-CGH

y angio-RM), por lo que se sospecha posible síndrome de PHACE(S), acrónimo de malformación de la fosa posterior, hemangiomas segmentarios cervicofaciales, anomalías arteriales, anomalías cardiacas, alteraciones oculares (*eyes*) y endocrinas y posible afectación cutánea (*skin*).

Actualmente tiene tres años, y a pesar del déficit visual su desarrollo psicomotor es normal. Mantiene un seguimiento multidisciplinario por Neuropediatría, Atención Temprana, Oftalmología, la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE), la Unidad de Linfedema y Dermatología; y está en tratamiento con láser de colorante pulsado.

DISCUSIÓN

Frieden, en 1996, presentó dos casos de lactantes con grandes hemangiomas faciales, cataratas congénitas y anomalías estructurales arteriales del sistema nervioso central (SNC); asimismo revisó 41 casos en la literatura médica con hallazgos similares y propuso el posteriormente acuñado acrónimo PHACE o PHACE(S), si además aparecen malformaciones en el tórax anterior.

Podemos catalogar este síndrome como una enfermedad neurocutánea, que asocia la presencia de grandes hemangiomas con una o más anomalías estructurales; y por ello sus alteraciones se dividen en cutáneas y extracutáneas. El rasgo distintivo más específico, pero no presente en el 100%

Figura 1. Hemangioma distal



Figura 2. Otra perspectiva de un hemangioma distal



Figura 3. Hemangioma torácico metamérico



de los casos, es el gran hemangioma cutáneo y segmentario facial, que puede afectar a uno o varios dermatomas¹.

Las alteraciones extracutáneas más frecuentes son las malformaciones vasculares y cerebrovasculares², malformaciones de la fosa posterior incluyendo el síndrome de Dandy-Walker, hipoplasia o atrofia cerebelosa y disgenesia/agenesia del vermis.

Todas estas alteraciones, y con mención especial las que afectan a las arterias carótidas, son las relacionadas con mayor frecuencia a casos de accidentes cerebrovasculares (ACV) u otras alteraciones neurológicas durante la niñez³.

Las manifestaciones cardíacas ocupan el segundo lugar entre las alteraciones extracutáneas más frecuentes. De ellas destaca la coartación de aorta de tipo proximal, a diferencia de la no relacionada con este síndrome, que es más frecuente de tipo distal y con un gradiente de flujo menos intenso que en el síndrome de PHACE(S); también son frecuentes

las comunicaciones interventriculares u otros defectos en el tabique cardíaco.

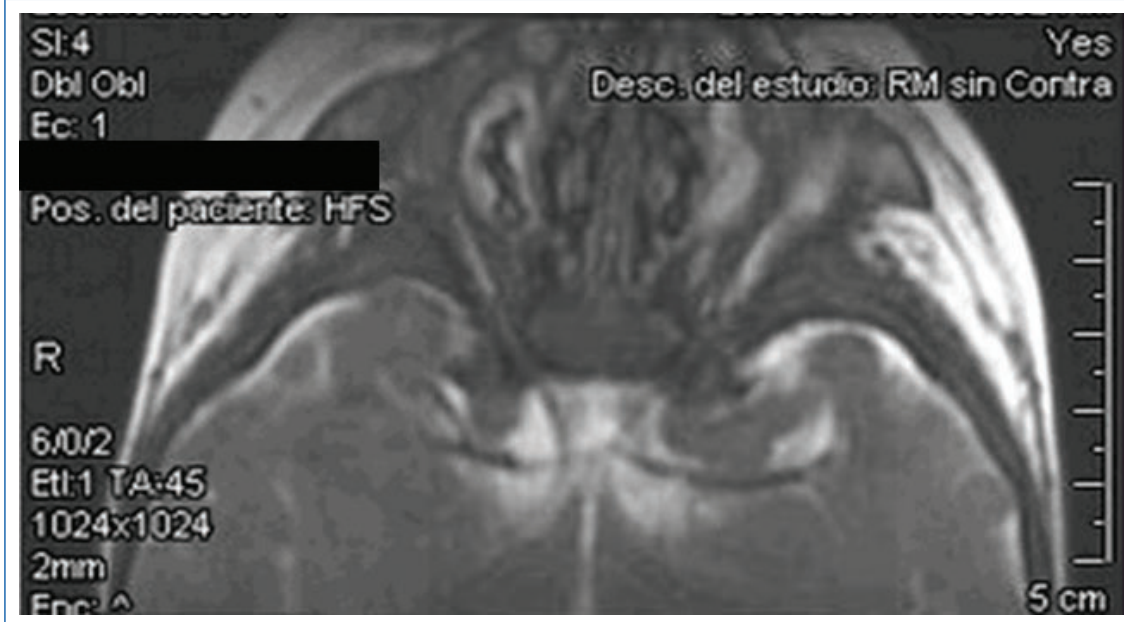
Existe una relación entre la localización del hemangioma y las alteraciones secundarias, de tal forma que los que recorren el segmento 1 o frontoparietal tienen mayor riesgo de asociar alteraciones cerebrales, a diferencia de los que se asientan en el segmento 3 o mandibular, que tienen mayor riesgo o probabilidad de padecer alteraciones cardíacas.

Otros posibles hallazgos asociados son: microftalmos, anomalías vasculares de la retina, atrofia del nervio óptico, iris hipertrófico o hipoplasia, exoftalmos y colobomas.

La mayoría de los casos aparecen en recién nacidos a término, con normopeso y en hijos únicos. Presenta una ratio niña:niño de 8-9:1, lo que sugiere un posible defecto ligado al cromosoma X, aunque su etiología es desconocida.

Antes del año 2009, el diagnóstico de este síndrome era de sospecha, ante los signos y síntomas

Figura 4. Resonancia magnética: hipoplasia de nervios ópticos



relatados, asumiendo además que solo un pequeño porcentaje de los pacientes, presentan la totalidad o las alteraciones más sugerentes.

En el 2009 se propusieron los siguientes criterios diagnósticos⁴ (Tabla 1):

1. Síndrome de PHACE(S): hemangioma facial de más de 5 cm de diámetro, más un criterio mayor o dos menores.
2. Posible síndrome de PHACE(S): A) hemangioma facial de más de 5 cm diámetro, más un criterio menor; B) hemangioma del cuello o parte superior del tronco, más un criterio mayor o dos menores, y C) no hemangioma, solo dos criterios mayores.

El estudio de extensión mediante imagen puede realizarse tras el nacimiento por ecografía, tomografía computarizada (TC) o RM, para detectar las posibles complicaciones mencionadas en párrafos anteriores, o prenatalmente mediante RM⁵. Si se sospecha posible malignidad de los hemangiomas, debe realizarse una biopsia cutánea y un estudio anatomopatológico.

En nuestro caso, la paciente presenta un extenso hemangioma en el tronco y el brazo asociado a la

hipoplasia severa de la vía óptica (mayor en el lado izquierdo), además de la displasia cerebelosa y malformación en el desarrollo cortical, revelado en el estudio de extensión por RM (Fig. 4), por lo que cumple criterios del punto 2B: posible síndrome de PHACE(S).

Los objetivos del tratamiento deben ir encaminados a conseguir la disminución y prevención de la desfiguración de las lesiones cutáneas, minimizar la angustia social tanto del paciente como de su familia, así como ofrecer cuidado de las úlceras y posibles complicaciones posteriores. El tratamiento etiológico del síndrome de PHACE(S) aún no es posible.

En la actualidad destaca el uso de β -bloqueantes tipo propranolol para los hemangiomas infantiles⁶, desplazando a fármacos antes vigentes como la vincristina, los corticoides sistémicos (dexametasona y prednisolona) u otros, como el interferón- α , hasta un segundo lugar de uso, tanto por su eficacia como por la disminución de efectos adversos.

La principal diferencia, en cuanto al tratamiento del hemangioma del síndrome PHACE(S) respecto al resto de hemangiomas, radica en que antes de instaurar el tratamiento es fundamental realizar

Tabla 1. Criterios diagnósticos

Órgano/sistema	Criterios mayores	Criterios menores
Vascular cerebral	Anomalía de las principales arterias cerebrales: <ul style="list-style-type: none"> • Displasia de las grandes arterias cerebrales • Estenosis arterial u oclusión con o sin colaterales, moyamoya • Ausencia o moderada/grave hipoplasia de las grandes arterias cerebrales • Origen o curso aberrante de las grandes arterias cerebrales • Arteria trigeminal persistente • Aneurisma sacular de cualquier arteria cerebral 	Arteria embrionaria persistente distinta de la arteria trigeminal: <ul style="list-style-type: none"> • Arteria intersegmentaria proatlantal • Arteria hipoglósica primitiva • Arteria óptica primitiva
Estructura cerebral	Anomalía de la fosa posterior: complejo Dandy-Walker o hipoplasia/displasia unilateral o bilateral cerebelosa	Lesiones extraaxiales reforzadas por resonancia magnética con hallazgos compatibles con hemangiomas intracraneales
Cardiovascular	Anomalías del arco aórtico: <ul style="list-style-type: none"> • Coartación de la aorta • Aneurisma • Origen aberrante de la arteria subclavia con o sin anillo vascular 	Defecto septal ventricular Arco aórtico derecho (arco aórtico doble)
Ocular	Anomalías del segmento posterior: <ul style="list-style-type: none"> • Vasculatura fetal persistente • Anomalías vasculares de la retina • Hipoplasia del nervio óptico 	Anomalías del segmento anterior: esclorocórnea, catarata, coloboma, microftalmia
Otras	Defecto esternal	Hipopituitarismo

un estudio de extensión mediante pruebas de imagen que descarte la existencia de malformaciones en los grandes vasos, cayado aórtico, cervicales y cerebrales; ya que el uso de β -bloqueantes en estas circunstancias podría aumentar la probabilidad de un episodio isquémico cerebral, al disminuir el flujo en una red vascular arterial no normofuncionante.

Existen estudios y guías que recomiendan instaurar el propranolol de forma paulatina (0,5-1 mg/kg/día) para posteriormente incrementar en 0,5 mg/kg cada semana hasta una dosis de 1,8 mg/kg/día, repartida en tres tomas⁷. Los padres deben ser instruidos en el reconocimiento de los posibles efectos adversos, como son la hipotensión, la bradicardia, la hiperpotasemia, el broncoespasmo o la hipoglucemia. El β -bloqueante debe administrarse de día, para observar si aparecen, y después de la alimentación, cuando hay mayor concentración de hidratos de carbono.

Para los hemangiomas superficiales de menor magnitud o impacto se ha estudiado el uso de

timolol en gel al 0,5% cada 12 horas durante de 6 a 12 semanas o hasta la mejoría y/o estabilización⁸.

Otra alternativa, y de elección en nuestro caso según Dermatología, es el uso de láser decolorante, pulsado con buenos resultados en la actualidad.

Finalmente cabe destacar la existencia de un registro de los pacientes con síndrome de PHACE(S) en el Hospital de Niños de Wisconsin (<https://goo.gl/octLQP>).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular • **ONCE:** Organización Nacional de Ciegos de España • **PHACE(S):** malformación de la fosa posterior, hemangiomas segmentarios céntricos faciales, anomalías arteriales, anomalías cardíacas, alteraciones oculares (*eyes*) y endocrinas y posible afectación cutánea (*skin*) • **RM:** resonancia magnética • **SNC:** sistema nervioso central • **TC:** tomografía computarizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol.* 1996;132:307-11.
2. Metry DW, Garzon MC, Drolet BA, Frommelt P, Haggstrom A, Hall J, *et al.* PHACE syndrome: current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:381-98.
3. Bhattacharya JJ, Luo CB, Alvarez H, Rodesch G, Pongpech S, Lasjaunias PL. PHACES syndrome: a review of eight previously unreported cases with late arterial occlusions. *Neuroradiology.* 2004;46:227-33.
4. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, *et al.* Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:1447-56.
5. Recio-Rodríguez M, Martín Fernández-Mayoralas D, Jiménez de la Peña M, Fernández-Jaén A. PHACES syndrome (Pascual Castroviejo Type II): prenatal and postnatal magnetic resonance imaging. *Radiologia.* 2013;55:537-40.
6. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, *et al.* Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics.* 2008;122:360-7.
7. Metry D, Frieden IJ, Hess C, Siegel D, Maheshwari M, Baselga E, *et al.* Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:71-89.
8. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, *et al.* Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:28-31.