

Caso clínico

Paciente con síndrome de PHACE. Caso clínico y revisión de la literatura

Soto-Sandoval JF,* Cortés-Gómez J**

Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN. *Antecedentes:* El síndrome PHACE es una enfermedad neurocutánea de etiología desconocida, es la asociación de un gran hemangioma en cara o cuello combinada con una o más anormalidades en otras partes del cuerpo. Se reporta un síndrome poco conocido en la literatura mundial y se describen las alteraciones músculo-esqueléticas presentes. *Caso clínico:* Paciente femenino de 8 años 9 meses de edad con el diagnóstico de síndrome de PHACE con las siguientes alteraciones: tórax hundido, hemangiomas región paraciliar derecha y región mandibular izquierda, en muslo derecho región anterior y posterior con discrepancia de longitud de extremidades pélvicas, ameritando manejo con ortesis y programación para cirugía de alargamiento por callotaxis monofocal. *Discusión:* Los hallazgos que se reportan son las malformaciones vasculares combinadas localizadas en las extremidades, pueden complicarse con tromboflebitis, osteólisis regional e incluso tromboembolismos. En los capilares faciales y corporales, son propensos a oscurecimiento e hiperplasia de la piel e hipertrofia gradual de tejidos blandos subyacentes y del esqueleto. El porcentaje de reporte de casos de hemangiomas en hueso bazo o riñón es 6% o menos. El síndrome de PHACE es poco conocido en la literatura mundial, ya que sólo encontramos 71 artículos en las bases de datos como: Pubmed, Embase, Medigraphic, Lilacs, Artemisa. *Conclusiones:* Se contribuye al conocimiento ortopédico al reportar las alteraciones músculo-esqueléticas que se presentan en este síndrome que se encontraron en nuestro caso.

Palabras clave: síndrome, hemangioma, neuropatía, anormalidad, osteitis, tromboembolía.

ABSTRACT. *Background:* PHACE syndrome is a neurocutaneous disease of unknown etiology. It consists of the association of a large hemangioma in the face or neck combined with one or more abnormalities in other parts of the body. A syndrome that is little known in world literature is reported and the musculoskeletal alterations that it involves are described. *Clinical case:* Female patient, 8 years and 9 months old, with diagnosis of PHACE syndrome and the following alterations: sunken chest, hemangiomas in the right paraciliary and left mandibular regions, and in the anterior and posterior right thigh with leg length discrepancy. Treatment consisted of braces and the patient was scheduled for lengthening surgery by means of monofocal callotaxis. *Discussion:* The reported findings include the combined vascular malformations located in the extremities, which may be complicated by thrombophlebitis, regional osteolysis and even thromboembolism. Face and body capillaries are prone to darkening; there is propensity to skin hyperplasia and gradual hypertrophy of the underlying soft tissues and the skeleton. The percentage of reported cases of hemangiomas of the bones, spleen or kidneys is 6% or less. PHACE syndrome is little known in world literature, as we only found 71 papers in the following databases: Pubmed, Embase, Medigraphic, Lilacs, Artemisa. *Conclusions:* Reporting the musculoskeletal alterations that occurred with this syndrome in the case presented herein represents a contribution to orthopedic knowledge.

Key words: syndrome, hemangioma, neuritis, abnormalities, osteitis, thromboembolism.

Nivel de evidencia: IV (Act Ortop Mex, 2012)

* Residente de 5to. año de Ortopedia Pediátrica.

** Médico adscrito a Ortopedia Pediátrica.

Dirección para correspondencia:

José Fernando Soto Sandoval

Cangrejo Núm. 43, Col. Caracol, C.P. 15630, México, D.F.

Tel. 57005568

E-mail: jfersoto1@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedia>

Introducción

El síndrome PHACE es una enfermedad neurocutánea de etiología desconocida, es la asociación de un gran hemangioma en cara o cuello en combinación con una o más anomalías en otras partes del cuerpo. Los hemangiomas cutáneos son tumores vasculares que afectan de 2.5 a 10% de los niños. En algunos pacientes infantiles con hemangiomas grandes faciales se asocian con anomalías estructurales del cerebro, vascular cerebral, en ojos, aorta o corazón en una enfermedad neurocutánea conocida como PHACE.¹ El acrónimo PHACE se refiere a las iniciales en inglés de las diferentes malformaciones de la fosa Posterior, Hemangiomas faciales, anormalidades vasculares Arteriales cerebrales, anormalidades Cardiovasculares y anormalidades del ojo (E). Cuando los defectos en el desarrollo ventral tales como fisura esternal o rafe Supraumbilical están presentes se utiliza el acrónimo PHACES. Las características neurológicas de PHACE pueden ser divididas dentro de dos categorías generales: Anomalías congénitas las cuales incluyen malformación estructural de la vasculatura cerebral, cerebelo, estenosis progresiva y oclusiones de las principales arterias. Ni la etiología ni la fisiopatología de la enfermedad vascular asociada han sido determinadas. Cada niño diagnosticado es diferente, algunos presentan síntomas leves hasta más severos; estos efectos son nueve veces más frecuentes en las niñas que en los niños. Si se sospecha síndrome de PHACE deben realizarse exámenes radiográficos especiales, éstos incluyen: imágenes por resonancia magnética de cabeza, cuello, tórax y un ecocardiograma; si son anormales será necesario una revisión por un equipo multidisciplinario por las malformaciones vasculares. Cuando el hemangioma se rompe es muy doloroso, muchas complicaciones podrían desarrollarse dependiendo de las otras anomalías que se encuentren, lo cual ocurre debido a los defectos estructurales cerebrales, defectos cardiovasculares como anormalidades del arco aórtico. El tratamiento del síndrome de PHACE variaría por cada niño el cual va a depender de la severidad de la enfermedad y sus problemas asociados.

Hallazgos asociados con síndrome de PHACE

Anormalidades de la fosa posterior:

- Complejo Dandy-Walker
- Hipoplasia cerebelar
- Quiste aracnoidal o subependimario
- Hipoplasia cerebral
- Hipoplasia del cuerpo calloso
- Hipoplasia del *septum pelucidum*
- Hipoplasia del vermis
- Microcefalia
- Ausencia de pituitaria o silla turca parcialmente vacía

Hemangioma:

- Cara, cuello o cuero cabelludo presente en 95%
- > 5 cm o segmentario

Lesiones arteriales cerebro-vasculares:

- Displasia de las grandes arterias cerebrales
- Origen o curso aberrante
- Persistencia de arterias embrionarias
- Vasculopatía Moyamoya
- Ruptura arterial aguda

Malformaciones cardiovasculares:

- Coartación o interrupción del arco aórtico
- Aneurismas del arco aórtico
- Doble arco aórtico
- Arco aórtico derecho
- Estenosis congénita valvular
- Origen aberrante de la subclavia
- Persistencia del foramen oval
- Atresia tricuspídea
- Persistencia del conducto arterioso
- Anomalías de las venas pulmonares
- Tetralogía de Fallot
- Estenosis pulmonar

Anormalidades oculares:

- Anormalidades del segmento posterior
- Anormalidades vasculares retinianas
- Hipertrofia vasos del iris
- Hipoplasia del nervio óptico
- Anormalidades del segmento anterior
- Microoftalmos
- Coloboma
- Cataratas congénitas
- Esclerocórnea
- Hipoplasia del iris
- Exoftalmos
- Parálisis del 3er. par craneal
- Síndrome de Horner

Otras anormalidades:

Desarrollo ventral y misceláneos:

- Agenesia parcial o completa del esternón
- Rafe supraumbilical
- Ónfalocele
- Insuficiencia pituitaria
- Micrognatia
- Hipoplasia auricular
- Espina bífida oculta
- Divertículo esofágico

El propósito del presente estudio es el reporte del diagnóstico y tratamiento de las alteraciones músculo-esqueléticas presentes en el síndrome de PHACE. Así como una revisión de la literatura en la cual encontramos hasta el momento 71 artículos referentes al síndrome; sin embargo, únicamente se han encontrado espina bífida oculta ausencia completa o parcial del esternón como alteraciones asociadas en el sistema músculo-esquelético.

Caso clínico

Femenino de 8 años 9 meses de edad sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual, originaria y residente del Estado de México, cuenta con esquema de vacunación completo para su edad, desarrollo sicomotor normal, acude por presentar dolor precordial intermitente acompañado de palidez no incapacitante así como dolor a nivel de extremidades pélvicas; a la exploración física se encuentra: talla 1.32 m, peso 32 kg, signos vitales frecuencia cardíaca 80 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto, temperatura 36 °C, tensión arterial 90/60 mmHg, se observa con

hemangioma a nivel de región paraciliar en hemicara derecha y en región mandibular izquierda de aproximadamente 3 x 4 centímetros (*Figuras 1 y 2*). Ojos asimétricos con coloboma de iris derecho, limitación a la exoforia derecha con uso de lentes y aparatos ortodónticos, observando también parálisis del VII par craneal, tórax hendido con zona de piel atrófica sobre línea media a nivel del ángulo de Louis (*Figura 3*). Campos pulmonares normales, ruidos cardiacos normales.

Marcha con balanceo de pelvis. Miembros torácicos con hipotrofia a nivel de pectoral mayor derecho. Genitales acordes a sexo y edad, se observa con mancha hipercrómica

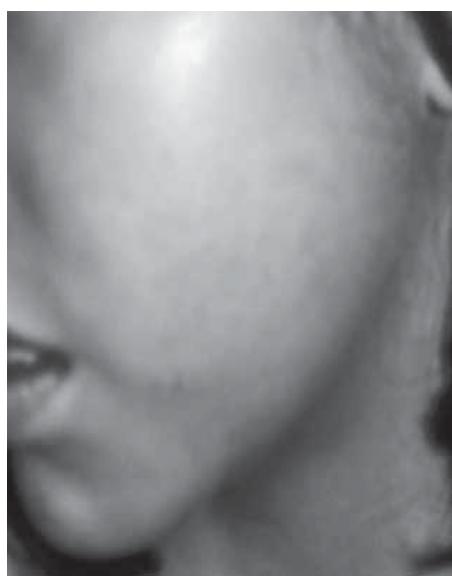


Figura 1. Hemangioma en región mandibular.



Figura 2. Hemangioma en región paraciliar de hemicara derecha.

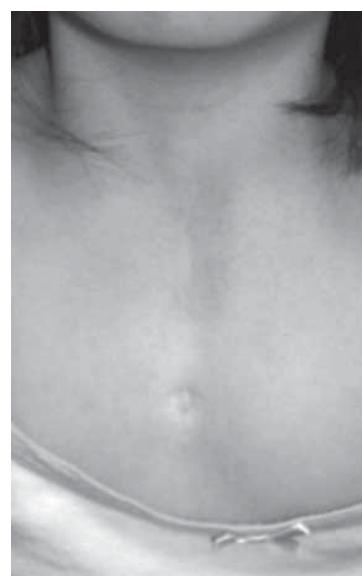


Figura 3. Zona de piel atrófica en el ángulo de Louis.



Figura 4. Hemangioma a nivel de cara posterior del muslo derecho.



Figura 5. Hemangioma en región anterolateral del muslo.

ca irregular de aproximadamente 6 x 8 centímetros en cara posterior de muslo derecho y en región anterolateral con hemangioma de aproximadamente 5 x 6 centímetros (*Figuras 4 y 5*). Se observa con hipotrofia de extremidad pélvica izquierda con una discrepancia longitudinal de 5 centímetros en miembro pélvico izquierdo (*Figuras 6 y 7*). Se encuentra con tono muscular y fuerza muscular 5/5 en escala de Daniels, reflejos osteotendinosos profundos normales, arcos de movilidad normales. Cuenta con los siguientes estudios de laboratorio hemoglobina: 15.4 mg/dl, hematocrito 43.5%, leucocitos 5,500, neutrófilos 52.9%, leucocitos 37.8%, macrófagos 7.5%, plaquetas 235,000, velocidad de sedimentación globular 2, examen general de orina normal; electrocardiograma normal. Radiometría de miembros pélvicos se observa el acortamiento de miembro pélvico izquierdo (*Figura 8*). Radiografía tele de tórax se observa silueta cardíaca en gota (*Figura 9*). Se inicia tratamiento con ortesis compensatoria en pie izquierdo y posteriormente se programa para alargamiento por callotaxis monofocal.

Discusión

En 1996, Frieden *et al.* utilizaron el acrónimo PHACE para el síndrome neurocutáneo, el común denominador del síndrome es el hemangioma facial típicamente descrito en forma de placa o apariencia segmentado, aunque algunos autores lo refieren con una distribución aleatoria.²

La patogénesis del síndrome de PHACE se especula que se encuentra implicado un defecto en la cresta neural como responsable de todas las manifestaciones neurocutáneas, se encuentra una alta predominancia del sexo femenino lo

que sugiere ligado a X dominante y potencialmente letal en hombres, no se ha reportado ninguna tendencia familiar.

Las malformaciones vasculares pueden ser divididas basadas en el tipo de vaso implicado con la lesión ya sea linfático, venoso, veno-linfático, arterio-venoso o malformación capilar.^{3,4}

Los hemangiomas son los tumores benignos más comunes en la infancia afectando cerca de 10% de los niños menores de un año. Estas lesiones son verdaderas neoplasias vasculares caracterizadas por la proliferación de las células endoteliales capilares presentes al nacimiento.² Presentan



Figura 8. Radiometría de miembros pélvicos.



Figuras 6 y 7. Valoración clínica del acortamiento.

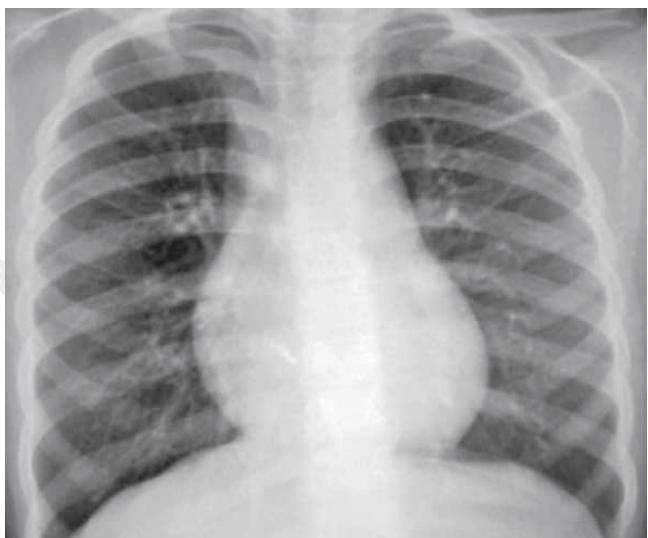


Figura 9. Radiografía tele de tórax.

una fase de crecimiento rápido en el 1er. año de vida y una fase de regresión de 1 a 7 años de edad.⁴ Un pequeño número de casos reportados con hemangioma intracraneal se han asociado con otros múltiples hemangiomas, Judd *et al.* reportaron cuatro casos con hemangioma intracraneal asociado con síndrome de PHACE.⁵ Debido a que muchos pacientes presentan oclusiones arteriales cerebrales o infartos cerebrales, aneurismas con subsecuentes rupturas se recomienda una búsqueda intencionada con TAC e imágenes con resonancia magnética en pacientes con hemangioma facial.⁶

La evidencia preliminar sugiere que los hemangiomas localizados según Haggstrom en el segmento uno o frontoparietal tienen un alto riesgo de asociación con anomalías cerebrales del síndrome de PHACE, mientras que los distribuidos en el segmento 3 o mandibular presentan un gran riesgo de defectos cardíacos.⁷ En nuestro caso presenta el hemangioma en el segmento uno así como en miembro pélvico derecho región posterior de muslo.

Las malformaciones vasculares combinadas localizadas en extremidades pueden complicarse con tromboflebitis, osteólisis regional e incluso tromboembolismos a distancia (Síndrome de Klippel-Trenaunay). Por otro lado, existe una coagulopatía por consumo (Síndrome de Kasabach-Merrit) que puede complicar algunos tumores vasculares.⁸ Los hemangiomas pueden ser marcadores o signos guía de síndromes graves.⁹

Los hemangiomas y las malformaciones cardiovasculares se han visto relacionados con defectos de la línea media.¹⁰ Aunque con menor frecuencia, las anomalías vasculares cutáneas pueden localizarse en cualquier otra parte del organismo y en muchos casos acompañarse de alteraciones en estructuras adyacentes, habiéndose descrito malformaciones en esternón. Las alteraciones esqueléticas que se asocian a hemangiomas en sólo 1% se clasifican de acuerdo con el tamaño forma y cambio de densidad ósea; hipoplasia y desmineralización son los hallazgos en extremidades con malformaciones venosas, mientras que en malformaciones arteriales se observan cambios intraóseos y destructivos, los posibles mecanismos de crecimiento del esqueleto alterado incluyen procesos mecánicos, fisiológicos y de desarrollo,¹¹ deformidades constitucionales y rafe de la línea media abdominal.¹² De ahí la importancia de la localización del hemangioma lo que es un factor determinante de posibles complicaciones.¹³ En nuestra paciente observamos discrepancia en la longitud de las extremidades pélvicas observando hipotrofia de lado izquierdo así como esqueléticamente con hipoplasia; no se observa disminución en la densidad ósea en relación con el derecho.

Las malformaciones capilares faciales y corporales, son propensos a oscurecimiento e hiperplasia de la piel e hipertrófia gradual de tejidos blandos subyacentes y del esqueleto.¹⁴ El porcentaje de reporte de casos de hemangiomas en

hueso, bazo o riñón es 6% o menos.¹⁵ En nuestro paciente se observa una hipertrofia de miembro pélvico derecho y una discrepancia longitudinal respecto a la contralateral.

Conclusión

Se reporta un síndrome raro, poco conocido en la literatura mundial y se contribuye al conocimiento ortopédico al reportar sus alteraciones músculo-esqueléticas relacionadas a este síndrome, ya que no existen reportes de ellos en la literatura mundial.

Bibliografía

- Heyer GL, Dowling MM, Licht DJ, Kiat-Hong ST, Morel K, Garzon MC, Meyers P: The Cerebral Vasculopathy of PHACES Syndrom. *Stroke AHA Journal* 2008; 39: 308-16.
- Frieden IJ, Reese V, Cohen D: 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.
- Mulliken JB, Glowacki J: Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 67-75.
- Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE: Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 517-84.
- Judd CD, Chapman PR, Koch B, Shea CJ: Intracranial infantile hemangiomas associated with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(1): 25-9.
- Church DG, Lowe LH: Case 103: PHACE syndrome. *Radiology* 2006; 241(3): 939-42.
- Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ: Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117(3): 698-703.
- Belzungue A, Casellas M: Complications in the evolution of haemangiomas and vascular malformations. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27 Suppl 1: 57-69.
- Hervella M, Iglesias ME: Vascular tumors as syndromic indicators. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27 Suppl 1: 33-44.
- Bronzetti G, Giardini A, Patrizi A, Prandstraller D, Donti A, Formigari R, Bonvicini M, Picchio FM: Ipsilateral hemangioma and aortic arch anomalies in posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects and eye abnormalities (PHACE) anomaly: report and review. *Pediatrics* 2004; 113(2): 412-5.
- Boyd JB, Mulliken JB, Kaban LB, Upton J, Murray JE: Skeletal changes associated with vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 789-95.
- Pascual-Castroviejo I, López-Gutiérrez JC, Pascual-Pascual SI, Rafia S, Alarcón-Palacio J: Cutaneous hemangiomas, vascular malformations and associated disorders. A new neurocutaneous syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(4): 339-49.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ: Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138(12): 1567-76.
- Nagdev NG, Mudkhedkar KP: Large destructive facial hemangioma in PHACE syndrome. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2009; 14(3): 113-4.
- Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ: Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol* 2004; 140(5): 591-6.