

Hemangiomas y malformaciones vasculares cutáneas y patología asociada. Un nuevo síndrome neurocutáneo

I. Pascual-Castroviejo^a, J.C. López-Gutiérrez^b, S.I. Pascual-Pascual^a, S. Rafia^a y J. Alarcón-Palacio^c

^aServicio de Neurología Pediátrica. ^bUnidad de Cirugía Plástica Infantil. Hospital Universitario La Paz.

^cUnidad de Neurología. Hospital San Rafael. Madrid. España.

Objetivo

Mostrar las características de este nuevo síndrome neurocutáneo, un trastorno sistémico que es el más frecuente de los síndromes neurocutáneos descritos hasta ahora y que se presenta con mayor frecuencia en mujeres.

Material y métodos

Lo constituyen el gran número de pacientes con alteraciones vasculares cutáneas en cualquier parte del cuerpo que son estudiados continuamente por los autores desde los puntos de vista clínico y de imagen por sus problemas estéticos, funcionales y/o neurológicos.

Resultados

Los estudios clínicos han mostrado una amplia escala en la importancia de las lesiones vasculares cutáneas y su relación con diversas alteraciones internas, localizadas casi siempre en zonas subyacentes a las lesiones vasculares cutáneas, siendo las que afectan a la cabeza, cara, cuello y tórax la primera descrita y la mejor conocida. Como hallazgos más frecuentes se encuentran malformaciones del cerebelo, persistencia de la arteria trigeminal, ausencia de arteria carótida y/o vertebral, coartación aórtica y cardiopatía congénita. Una gran parte de los sujetos con este trastorno presentan retraso mental o nivel límite.

Conclusiones

Este trastorno se presenta con mayor frecuencia en mujeres y es el síndrome neurocutáneo más recientemente conocido y el de mayor prevalencia. Se asocia con una amplia patología que puede aparecer en zonas subyacentes a las alteraciones vasculares cutáneas de cualquier parte del cuerpo. Los hemangiomas cutáneos y los tumores hemangiomas subyacentes, al igual que otras alteraciones vasculares asociadas, pueden crecer e involucionar en paralelo de forma espontánea y natural, sin influencia terapéutica, hasta quedar los vasos completamente ocluidos mientras que las malformaciones vasculares no sufren

ningún cambio evolutivo ni involutivo. Este nuevo trastorno neurocutáneo ya ha recibido diversas denominaciones, como síndrome de Pascual-Castroviejo tipo II y PHACE.

Palabras clave:

Síndrome neurocutáneo. Trastorno neurocutáneo. Hemangiomas. Malformaciones vasculares. Síndrome de Pascual-Castroviejo tipo II. PHACE. Malformaciones del cerebelo. Retraso mental.

CUTANEOUS HEMANGIOMAS, VASCULAR MALFORMATIONS AND ASSOCIATED DISORDERS. A NEW NEURO CUTANEOUS SYNDROME

Objective

Cutaneous hemangiomas and vascular malformations constitute a systemic disease that is the most frequent of the neurocutaneous syndromes reported to date. It appears more frequently in women than in men. The aim of this study was to describe the characteristics of this new neurocutaneous syndrome.

Material and methods

We studied a large number of patients who presented cutaneous hemangiomas and/or vascular malformations located anywhere on the body. The patients underwent periodic clinical follow-up and imaging studies due to their aesthetic, functional and/or neurological problems.

Results

Clinical evaluation revealed a wide range in the size and severity of cutaneous vascular lesions and in their relationship with various internal anomalies, which were almost always located in the areas underlying the cutaneous vascular lesions. Those situated in the head, face, neck and chest were first discovered and are the best known.

Correspondencia: Dr. I. Pascual-Castroviejo.

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: pascas@inves.es

Recibido en octubre de 2002.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2002.

The most frequent findings were cerebellar malformations, persistence of the trigeminal artery, absence of the carotid or vertebral arteries and congenital heart disease. Many of the patients with this syndrome had mental retardation or borderline mental retardation.

Conclusions

This disorder appears more frequently in females than in males. It is the most recently described neurocutaneous syndrome and is also the most prevalent. This syndrome is associated with numerous disorders that can be located in the areas underlying the cutaneous vascular lesions anywhere on the body. Cutaneous hemangiomas and subjacent hemangiomatic tumors, like other associated vascular abnormalities, can show a parallel, spontaneous increase or decrease in size without treatment. Complete occlusion of the vessels can occur while vascular malformations show no progression or involution. This new neurocutaneous syndrome is also known as Pascual-Castroviejo type II syndrome and PHACE.

Key words:

Neurocutaneous syndrome. Neurocutaneous disease. Hemangiomas. Vascular malformations. Pascual-Castroviejo type II syndrome. PHACE. Cerebellar malformations. Mental retardation.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas cutáneos constituyen los tumores más frecuentes en la infancia y se encuentran de mayor o menor tamaño, en más del 10% de los niños de menos de un año¹. En el 60% de los casos se localizan en la cabeza y en el cuello², y aunque hay publicaciones en las que se refiere que el 73% aparecen al nacer³, lo cierto es que raras veces se detectan los primeros días de vida y lo habitual es que vayan apareciendo a lo largo de las primeras semanas, siendo visibles antes del año en el 85%, y puede mostrarse como una pequeña prominencia puntiforme o alcanzar un gran tamaño en virtud de un fenómeno angiogénico⁴. Mulliken y Glowacki⁵, atendiendo a las características histológicas de las paredes de los vasos, diferenciaron las alteraciones vasculares cutáneas en 2 grupos: *a)* hemangiomas y *b)* malformaciones vasculares. Ambas alteraciones se presentan con mucha mayor frecuencia en el sexo femenino que en el masculino, y se han descrito diferencias proporcionales tan altas entre mujer y varón como de 2 a 3: 1⁶⁻⁸, o de 5 o más: 1⁹⁻¹². Watson y McCarthy³, en su serie de 1.056 pacientes, referían el 65% de mujeres y el 35% de varones.

Siendo las alteraciones externas muy importantes, especialmente cuando corresponden a voluminosos hemangiomas faciales que pueden deformar la estética de las personas, hasta grados altos de autofrustración, la auténtica significación de estas lesiones cutáneas llegaron con el conocimiento de su asociación con una gran cantidad de malformaciones vasculares y no vasculares, que afectaban tanto a la piel como a otras estructuras derivadas del ectodermo, del mesodermo y del endo-

dermo⁹, que hacía entrar el cuadro entre los trastornos neurocutáneos, el de descripción más reciente y, sin duda, el más frecuente⁸, superando, con mucho, la incidencia de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), que se presenta en uno de cada 3.000 a 3.500 sujetos¹³. Además, las lesiones vasculares no constituyen una entidad limitada a cabeza, cara, cuello y tórax en sus porciones externas o cutáneas e internas, alcanzando a cualquier tipo de tejido, incluido el sistema nervioso central (SNC), sino que pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo de forma localizada y/o generalizada⁸, al igual que ocurre con la NF1¹³.

A medida que se ha profundizado en el conocimiento de este nuevo trastorno neurocutáneo, se ha observado que la evolución de los hemangiomas (tumores benignos) y las malformaciones vasculares cutáneas es considerablemente diferente. Mientras estas últimas no varían en sus manifestaciones externas y en las internas a las que se asocian, los hemangiomas cutáneos y las alteraciones (tumores hemangiomaticos o lesiones de las paredes arteriales) subyacentes experimentan un aumento de su tamaño primero y una disminución después, en paralelo, que puede llevarles a una oclusión total de la luz de las arterias e, incluso, a la desaparición de éstas^{8,14}. Debido a la alta prevalencia de esta entidad y el poco conocimiento que se tiene de ella, y a que la mayor parte de las aportaciones se han hecho en revistas de habla inglesa, a continuación se realiza un breve relato de las características más importantes del mismo.

LOCALIZACIONES PREFERENTES DE LAS MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS

Como corresponde a un trastorno neurocutáneo y nervioso, el antiguo término de facomatosis, aplicado a las tres primeras entidades descritas a finales del siglo XIX, la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Hippel-Lindau, por la presencia de lesiones retinianas o "facomas" que recuerdan a las leguminosas, se ha sustituido por el de trastornos neurocutáneos, que constituyen en la actualidad un amplio listado de unas cincuenta entidades¹⁵. Pero, como ocurre con otros cuadros, muchos órganos más pueden estar afectados. No debe olvidarse que otro trastorno neurocutáneo, la NF1, es la enfermedad sistémica que produce mayor número de procesos en un más amplio espectro orgánico corporal¹⁶.

Las alteraciones más conocidas y las primeras en aparecer son las lesiones vasculares cutáneas, que pueden causar problemas estéticos tan graves que llegan a perturbar la vida de los afectados mucho más que cualquier otro tipo de patología, con alteraciones psicológicas, especialmente depresiones. Sin embargo, estas alteraciones externas –sean hemangiomas o malformaciones vasculares– suelen acompañarse de patologías del SNC, de las arterias intracraneales y extracraneales, del cayado aórtico y del corazón, cuando las lesiones vasculares cutáneas

se localizan en la cabeza, la cara, el cuello o el tórax⁹. Aunque con menor frecuencia que en las zonas superiores del cuerpo, las anomalías vasculares cutáneas pueden localizarse en cualquier otra parte del organismo y, en muchos casos, acompañarse de alteraciones en estructuras subyacentes, habiéndose descrito malformaciones del esternón¹⁷, alteraciones esqueléticas¹⁸, coartación de la aorta^{8,9,19,20}, deformidades constitucionales^{21,22}, rafe de la línea media abdominal²³, defectos genitourinarios y sacros²⁴, alteraciones en la faringe, laringe, mediastino, hígado y tracto gastrointestinal^{8,10,11,25-27}. Se han visto hemangiomas viscerales asociados a hemangiomas cutáneos, bien sea situados en la zona cervicocéfálica, bien en partes cutáneas suprayacentes al hemangioma visceral^{11,14}.

Dado lo reciente del conocimiento de este síndrome neurocutáneo, en el que hasta hace poco tiempo se reconocía sólo su expresión vascular cutánea, no es extraño que haya habido publicaciones refiriéndolo a manifestaciones locales y, por lo tanto, sólo parciales de lo que es este síndrome, uno de los más frecuentes de la patología médica, como ya se ha señalado anteriormente⁸. Entre los cuadros ya conocidos, se encuentran las asociaciones con malformación vascular cutánea en la zona medial de la espalda y la malformación arteriovenosa (MAV) intraespinal o síndrome de Cobb^{28,29}; con hemangioma cutáneo de las regiones glútea y sacrocóxigea a disrafismo espinal³⁰; con malformación o aplasia del esternón con hemangioma de la cara, cuello y tórax^{17,31}; con hemangioma cavernoso facial y rafe de la línea media abdominal²³, la asociación de hemangioma cavernoso facial, hipoplasia cerebelosa y coartación de la aorta a cuyo conjunto de anomalías se le asignaba el nombre de síndrome 3C³². Todas las anomalías se habían descrito previamente dentro del complejo síndrome que nos ocupa en este trabajo^{9,10}. Se ha descrito una hemangiomatosis neonatal constituida por un tipo de hemangioma conocido como "difuso" o "diseminado", que muestra un crecimiento rápido con extensión del hemangioma cutáneo y visceral por cualquier parte del organismo durante la época neonatal^{11,33,34}. Para el reconocimiento de esta forma de angiomatosis se han sugerido varios criterios³⁴:

1. El reconocimiento del hemangioma visceral en el período neonatal.
2. Tres o más sistemas orgánicos afectados por los hemangiomas.
3. Hemangiomas no malignos.

El pronóstico de esta forma no siempre se asocia al tamaño del hemangioma y se han referido casos letales en sujetos con hemangiomas cutáneos pequeños¹¹. La extensión sistemática de los hemangiomas no puede predecirse por el número y el tamaño de los hemangiomas cutáneos¹¹. La hemangiomatosis difusa neonatal puede

ser, por lo tanto, un tipo especial de hemangioma, pero no parece corresponder a una entidad básica diferente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todo el cuerpo puede ser alcanzado por los signos de este síndrome, aunque las partes afectadas suelen ser diferentes en cada caso o en cada grupo de pacientes.

Las principales manifestaciones clínicas del síndrome son:

1. Hemangiomas o malformaciones vasculares cutáneas (fig. 1). La mayoría de estas alteraciones cutáneas se localizan en zonas de cabeza y cuello. El 60% de los casos de la serie de Esterly² tenían esta localización. Otras veces, como en la serie de Margileth y Museles³⁵, con 210 niños en los que las lesiones cutáneas estaban en cualquier parte del cuerpo (fig. 2), se ha referido el 38% en zonas de cabeza y cuello, el 29% en tronco, y el resto en otras partes, siendo la mayoría de las veces, el 81%, lesiones cutáneas del tipo fresa (*strawberry*). Todos los hemangiomas cutáneos, grandes o pequeños, reciben la vascularización de ramas arteriales superficiales (fig. 3). No sólo es importante el tamaño de la lesión cutánea,

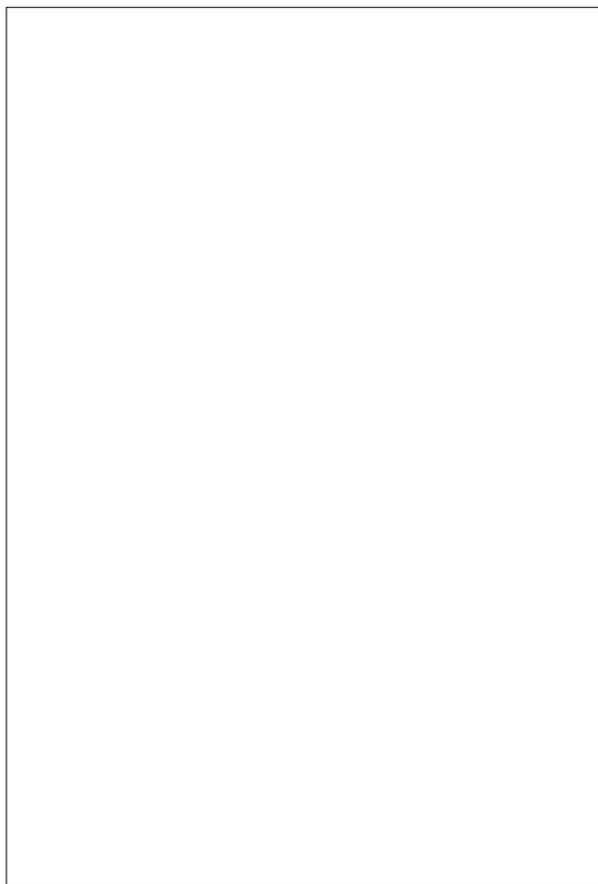


Figura 1. Hemangioma facial en fase de regresión alcanzando y desfigurando toda la cara a una niña de 3 años.

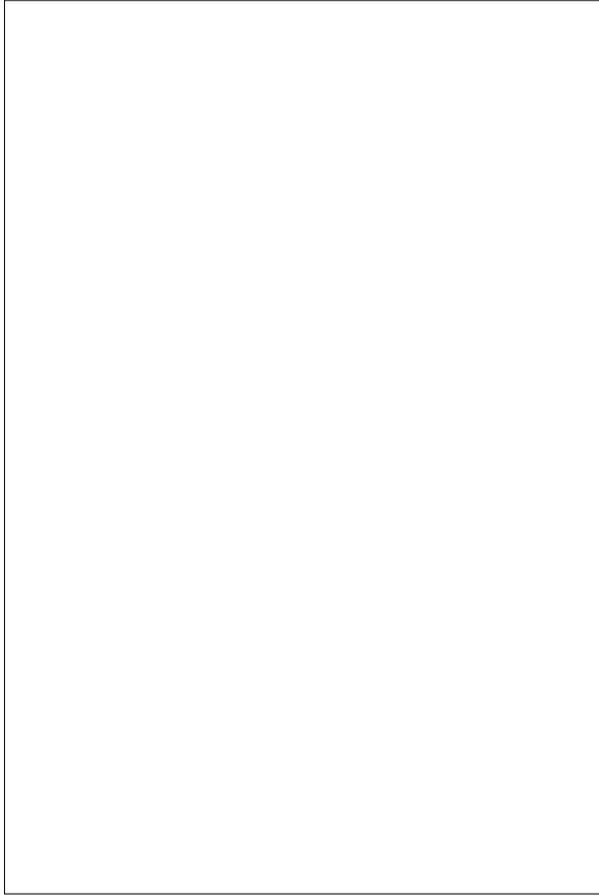


Figura 2. Hemangiomas en fase de evolución progresiva alcanzando diversas partes de la cara y de otras partes del cuerpo en una niña de 5 meses.

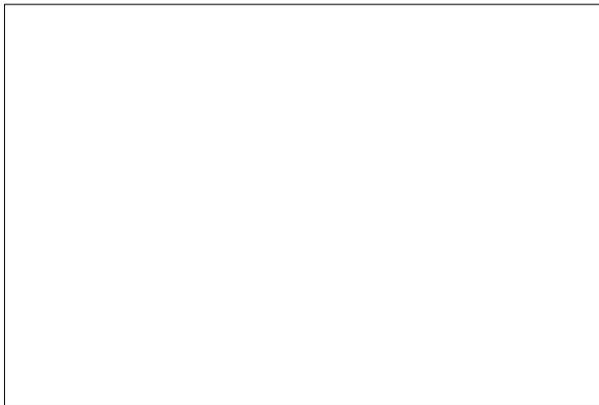


Figura 3. Angiografía convencional en la que se ve que el hemangioma cutáneo en zona epicraneal es vascularizado por una arteria patológica y engrosada, rama de la temporal superficial (asterisco).

sino que también la localización puede determinar muchas de las complicaciones asociadas. Puede decirse que afectan a la función o a la calidad de vida de los sujetos con lesiones cutáneas, ya que éstas se localizan en la

cara, nariz, órbitas, cuello y orejas, seguida de las zonas genitales, manos, pies y región anal. En cualquier caso, no debe olvidarse que la importancia de este síndrome dimana no sólo de la lesión vascular cutánea, sino también de las anomalías subyacentes, y, “cuando hay lesión vascular externa, es preciso descartar algún tipo de patología interna”.

2. Problemas psicológicos (derivan fundamentalmente de la frustración causada por sus alteraciones estéticas) y nivel mental, casi siempre límite bajo.

3. Alteraciones oculares que afectan a la visión en los sujetos en los que el tamaño de los hemangiomas cutáneos mantienen oclusión de uno o de los dos ojos con la pérdida consiguiente de la visión por privación de estímulos dependiente del tiempo, que dura el cierre de los párpados. El 53% de los 51 casos de la serie de Stigmar et al³⁶ desarrollaron ambliopía, anisotropía o estrabismo.

4. Malformaciones cerebelosas que afectan a un hemisferio (habitualmente al del mismo lado que el angio- ma facial), pero también puede constituir una malformación de la línea media cerebelosa o síndrome de Dandy-Walker (fig. 4). La malformación cerebelosa está presente casi en el 50% de los casos con este síndrome⁸, pero apenas produce sintomatología clínica. No obstante, en los últimos años se están descubriendo muchas facetas del cerebelo relacionadas con el desarrollo psíquico, y no se descarta la influencia que sus malformaciones pueda tener en el pobre desarrollo intelectual que tienen muchos de los sujetos con este trastorno neurocutáneo. No hay duda de que estas malformaciones se descubren muy bien en la actualidad con la tomografía computarizada (TC) y con la resonancia magnética (RM)⁸⁻¹⁰.

5. Malformaciones cardíacas congénitas y del cayado aórtico, especialmente coartación o atresia.

6. Malformaciones torácicas y/o abdominales, como hendidura ventral del esternón y rafe abdominal supraumbilical, muchas veces asociados a coartación aórtica²¹.

7. Hemangiomas hepáticos (figs. 5 y 6) e/o intestina- les, u otras anomalías. No sólo se ha descrito hemangio- ma benigno hepático¹⁴, sino también de intestino corto y afectación pancreática¹⁷.

8. Malformaciones de zona sacra y genitourinaria.

9. Anomalías espinales, por lo general malformación vascular cutánea en la línea media de la espalda, que muchas veces pasa desapercibida en la exploración visual y que es preciso frotar la piel o realizar alguna maniobra específica, como la de Trendelenburg, para hacer aflorar la lesión cutánea^{28,29}. Suele asociarse a MAV intraespinal cuya manifestación clínica suele ser un cuadro meníngeo o de sección espinal de diverso grado de intensidad que casi siempre aparece después del sangrado de la MAV.

Sin embargo, hay procesos internos asociados a la cu- tánea, que no pueden observarse si no se acude a los me-

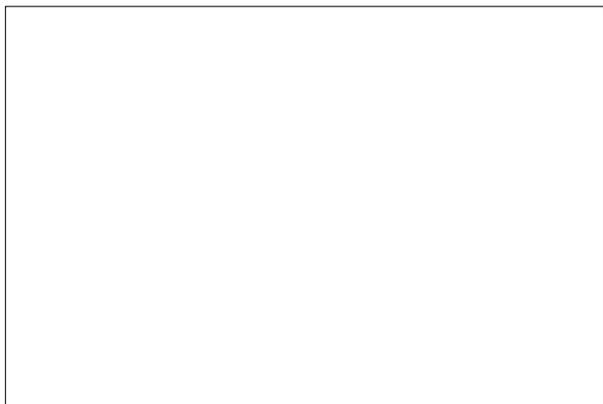


Figura 4. Corte axial de una TC que muestra malformación de Dandy-Walker e hipoplasia de hemisferio cerebeloso.

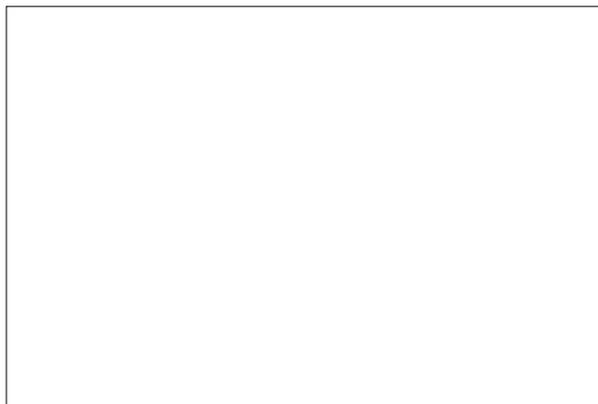


Figura 6. RM en corte coronal que muestran hemangioma en zona superior del hígado (punta de flecha) en el mismo caso de la figura 5.

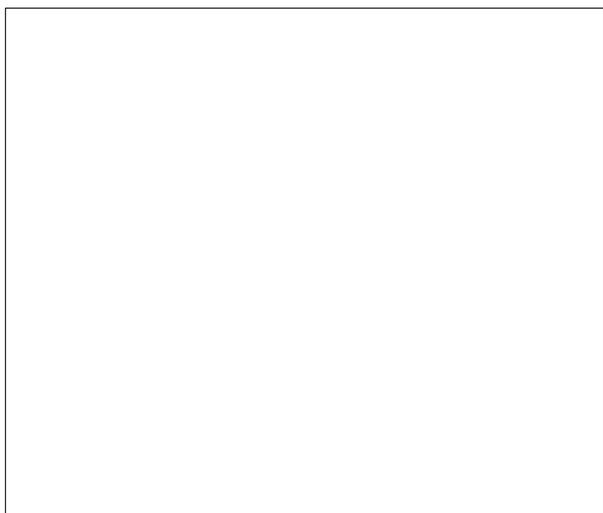


Figura 5. Hemangioma cutáneo en estadio involutivo en costado derecho junto a manchas café con leche.

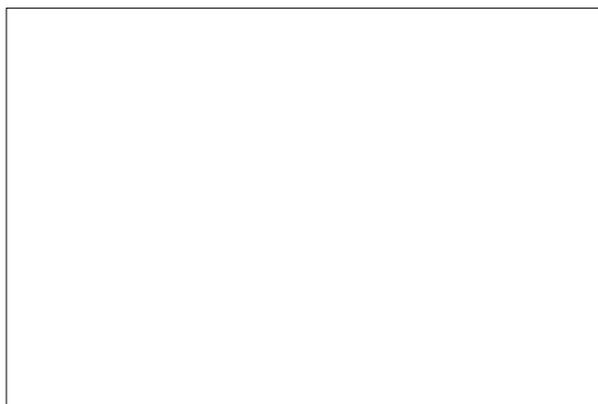


Figura 7. Corte coronal de un estudio de RM angiográfica que muestra gran ensanchamiento de la arteria carótida derecha (flecha) y ausencia de la carótida interna izquierda, ya que la carótida primitiva se continúa solamente con la carótida externa (punta de flecha).

dios de imagen actuales, sobre todo TC, RM y RM angiográfica. Se trata de trastornos de la migración y de la organización neuronal, especialmente heterotopias neuronales, que se asocian con agenesia de la arteria carótida interna del mismo lado y cuya sintomatología clínica puede limitarse a un nivel mental discretamente bajo y quizá crisis convulsivas fáciles de controlar con medicación³⁷. Otro tanto puede decirse de la agenesia o hipoplasia de arterias carótidas primitivas y/o internas (fig. 7) y de vertebrales, que se encuentran en el 65% de los casos con hemangiomas faciales y/o del cuello⁸, cuyo diagnóstico se hace por imagen, pero sin que exista una enfermedad concreta o específica de deficiencia vascular cerebral, ya que la circulación colateral suele ser buena, observándose únicamente un nivel mental bajo o límite^{8,38}. La agenesia de arterias carótidas y/o vertebrales, así como la persistencia de la arteria trigeminal, presente en el 30% de los casos⁸, han sido ampliamente referidas en la lite-

ratura médica, si bien como casos aislados³⁸⁻⁴². Es indudable que la RM angiográfica, con la posibilidad de visualizar todos los vasos intracraneales y extracraneales a la vez, es la técnica más indicada para el estudio de estos pacientes⁸.

BASES HISTOLÓGICAS DE LAS MALFORMACIONES VASCULARES

No hay duda de las diferencias existentes entre los dos tipos de anomalías cutáneas distinguidas por Mulliken y Glowacki⁵, los tumores vasculares o hemangiomas y las malformaciones vasculares. Estas diferencias tienen bases histológicas y citológicas, y también van a presentar un comportamiento clínico diferente en algunos matices.

1. Los hemangiomas no suelen estar presentes al nacimiento, sino que van apareciendo a lo largo de las primeras semanas de vida y tienen una proliferación celular

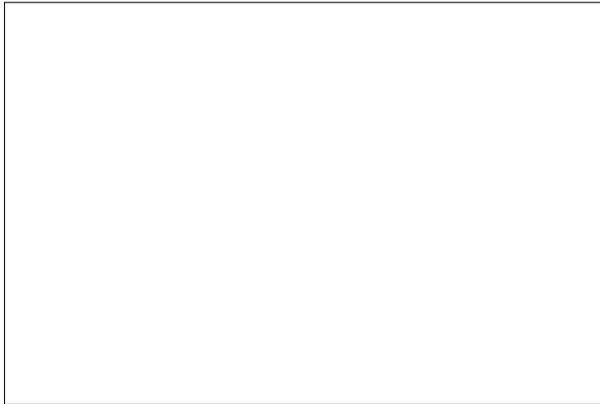


Figura 8. Gigantesco hemangioma en hemifacies derecha en una niña de 9 meses.

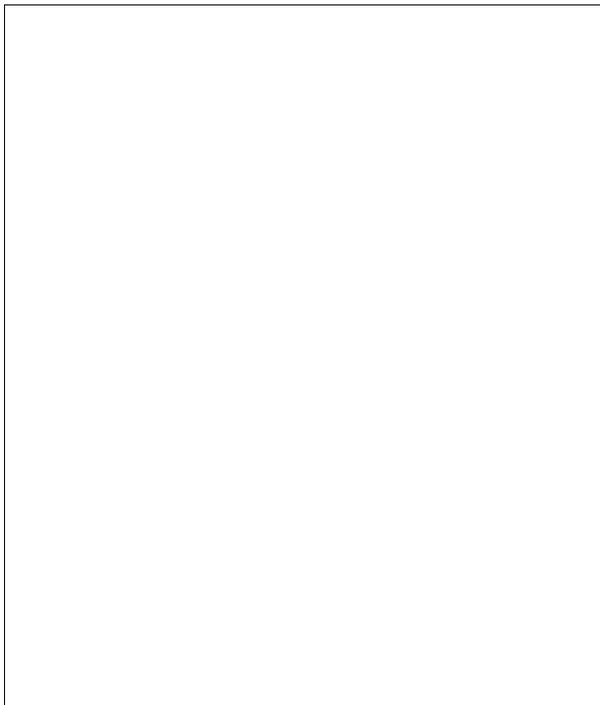


Figura 9. Mismo caso de la figura 8 a los 28 años de edad en el que se observan las secuelas cutáneas de la regresión del hemangioma.

endotelial en los primeros meses de vida, que se corresponde con un crecimiento exagerado del hemangioma cutáneo, para seguirse posteriormente de un proceso involutivo caracterizado por disminución de la hiperplasia de la pared arterial y presencia de una fibrosis progresiva. Desde el punto de vista histológico, el primer estado proliferativo se caracteriza porque los hemangiomas están constituidos por células endoteliales hinchadas y proliferativas, que forman masas sincitiales con aumento de células mastocíticas. Posteriormente, durante la fase involutiva (aproximadamente entre los 18 meses y los 10 años) hay acumulación perivascular de tejido fibroso y graso, y

adelgazamiento del endotelio. Cuando se trata de un hemangioma simple, se aprecia clínicamente su elevación cutánea bien circunscrita, de color azulado-rojizo, que recuerda en su superficie a una fresa (*strawberry*). Hay muchos casos en los que la lesión es múltiple y, otros en los que su tamaño es gigantesco y monstruoso. Este tumor vascular benigno cutáneo, cuando involuciona, puede llegar a desaparecer del todo sin dejar marca o dejándola en mínimo grado, sólo apreciable cuando se conoce el lugar exacto de su anterior existencia. Pero ello ocurre sólo cuando el hemangioma era muy pequeño, ya que cuando habían sido más voluminosos, especialmente en los casos gigantesco, la piel cicatrizada es de aspecto apergaminado y atrófico, a veces con retracciones y esclerosis de estructuras que dan un aspecto estético casi tan deformado como el propio hemangioma (figs. 8 y 9).

2. Las malformaciones vasculares cutáneas están presentes al nacer, crecen discretamente y de forma armónica con el niño, sin cambiar su fisonomía a lo largo de los años (figs. 10 y 11). Se caracterizan histológicamente por una producción normal de células endoteliales, endotelio plano, membrana basal fina (normal) y células mastocíticas normales⁵. Las malformaciones vasculares pueden ser simples y combinadas. El tipo simple incluye malformaciones capilares, venosas, arteriales y linfáticas⁴³. El tipo combinado incluye malformaciones arteriovenosas, capilar-venosas y linfaticovenosas⁴⁴. Las malformaciones vasculares cutáneas no tienen crecimiento exagerado ni involución espontánea.

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LAS ARTERIALES CEREBRALES

Dada la estrecha relación existente entre las lesiones vasculares cutáneas –hemangiomas y malformaciones vasculares– y las malformaciones de las arterias intracraneales y extracraneales, persistencia de arterias embrionarias, especialmente la trigeminal, y la ausencia de formación de arterias que deberían estar presentes, como carótidas y vertebrales, así como malformaciones en el cayado aórtico o en el corazón, el conocimiento de los pasos embriológicos de todas estas estructuras se hace necesario con el fin de correlacionar las diversas malformaciones con las alteraciones vasculares cutáneas, cuya embriología ya se empieza a conocer⁴⁵, pero está mucho menos desarrollada que la de la malformación de las arterias cerebrales y sus lugares de origen¹⁰. Toda la embriología de este complejo sistema se desarrolla de forma cronológica entre aproximadamente el día 22 de la vida embrionaria, en que comienza a formarse el primer arco branquial, y los 36-40 días con el embrión midiendo entre 14 y 16 mm, en que la arteria vertebral finaliza su maduración y su origen ha sido desplazado al nivel del *ductus arteriosus*⁴⁶⁻⁴⁹.

El mecanismo exacto por el cual tiene lugar el desarrollo normal y anormal del sistema vascular externo e interno no es todavía bien conocido, y está relacionado con

los genes causantes de ello, que probablemente son los mismos en los casos familiares (los menos) que en los esporádicos (probablemente, los más)⁴⁵.

GENÉTICA

Tanto los hemangiomas como las malformaciones vasculares cutáneas suelen aparecer generalmente de forma esporádica. No obstante, en el caso de los hemangiomas existe un marcado predominio de su presencia en el sexo femenino^{7-10,50}. En una de las series más numerosa, en la que se asociaba hemangioma facial y ausencia parcial o completa del esternón y/o rafe supraumbilical⁷, se han referido 29 mujeres y 2 varones. No faltan tampoco series en las que no se ha encontrado predilección por ninguno de los sexos⁵¹.

IDENTIDAD DEL CUADRO

Tras la primera descripción de casos que asociaban alteraciones vasculares con anomalías arteriales intracraneales y extracraneales, así como malformaciones cerebelosas cardíacas y/o del cayado aórtico⁹, se han publicado trabajos en los que se refieren algunos de estos hallazgos, casi siempre en niños, pero también en adultos. La complejidad del cuadro clínico, patológico y de imagen, así como la posibilidad de que el cuadro ocurra en cualquier parte del cuerpo, ya se han referido en alguna serie amplia⁸, haciéndose constar que se trata de un trastorno neurocutáneo, muy frecuente, que sobrepasa en incidencia a la NF1, y que es una enfermedad sistémica para la que sugeríamos el nombre "hemangioma-vascular malformación cutánea, un síndrome complejo"⁸. Algunos han intentado tipificar parcelas del síndrome³² y otros han usado un epónimo en el que se incluye la letra inicial de las palabras que constituyen los principales procesos que integran el síndrome¹ conforme a las descripciones previas^{9,10}. Este epónimo, PHACE (posterior fossa malformations, hemangioma, arterial abnormalities, coarctation of the aorta, eye abnormalities), se ha utilizado con frecuencia para aportar casos en la literatura⁵²⁻⁵⁴, aunque creemos que poco afortunado, porque no sólo no aporta nada nuevo, sino que sólo hace referencia a una parte del síndrome, sin contemplar el carácter sistémico y amplio del cuadro. Autores que han personificado la denominación de este síndrome neurocutáneo⁵⁵ del que cada día se van conociendo más datos y del que actualmente estamos en los albores de su conocimiento.

TRATAMIENTO

La mayoría de los hemangiomas cutáneos no necesitan tratamiento y regresan de manera espontánea en unos meses o pocos años. Los hemangiomas solitarios pequeños desaparecen en poco tiempo sin dejar señal o bien esta es casi imperceptible. Hay muchos padres, no obstante, que prefieren extirpar el hemangioma, si está en lugar visible, aunque sea pequeño, antes de entrar el pa-

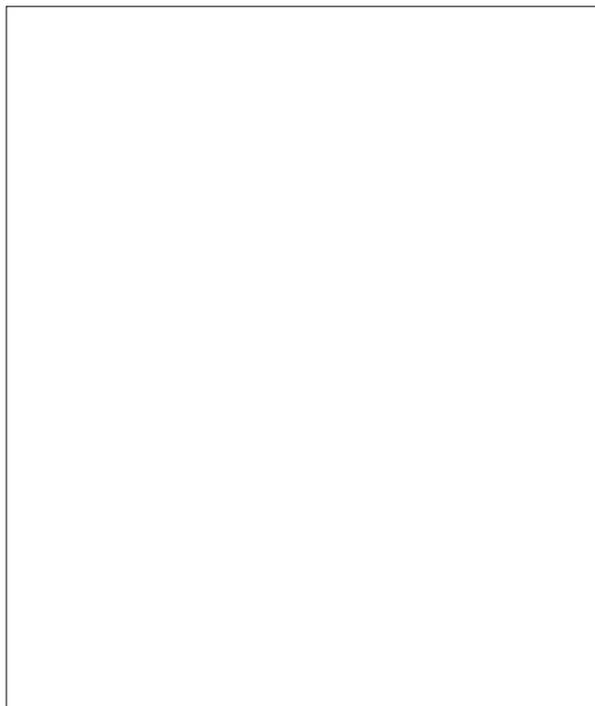


Figura 10. Niña de 8 meses con malformación vascular cutánea que alcanza a hemifacies izquierda y a zona derecha del labio y barbilla.

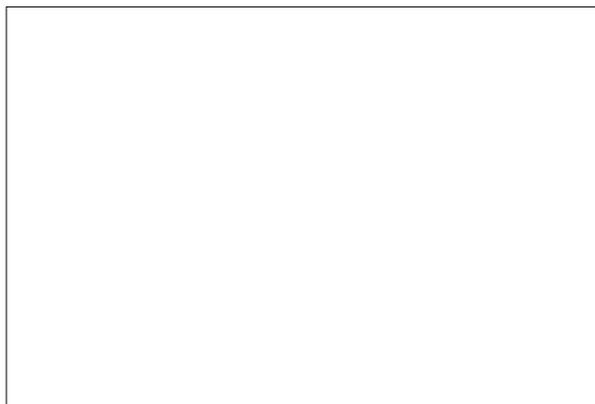


Figura 11. Mismo caso de la figura 10 a los 3 años. Se observa la anomalía vascular cutánea con aspecto similar (la erosión de la zona situada debajo del párpado inferior y la lesión corneal en ojo izquierdo se deben a arrascamiento por el prurito).

ciente en la escuela para evitar el que el niño sea "marcado" por esta señal⁵⁶. Algunos casos de localización frontal, que reciben una vascularización directa de una rama arterial bastante gruesa, también pueden ser subsidiarios de una pronta cirugía, no sólo por la faceta estética, sino también para evitar el riesgo de hemorragia por traumatismo directo. Sin duda, los hemangiomas de cierto volumen y, especialmente los gigantes, provocan

mucho impacto familiar y social, y además, pueden hacer perder la visión por el ojo afectado cuando lo ocluyen por mucho tiempo. En estos casos, además, se observa estrabismo tras la apertura de los párpados una vez que ha disminuido el volumen del hemangioma. Las terapias más utilizadas son los corticoides, el interferón α_{2a} y α_{2b} , la embolización, la cirugía y/o la fotocoagulación intratumoral. La radioterapia, que fue utilizada hace algunas décadas, no tiene actualmente ninguna vigencia y se duda que hubiera llegado a ser efectiva anteriormente. Las terapias actualmente usadas ejercen acción inhibitoria sobre la angiogénesis y parecen acelerar la regresión de los hemangiomas entre el 30 y el 90% de los casos.

Corticoides

Una respuesta a los corticoides realmente buena sólo se ha observado en alrededor del 30%^{11,57}, siendo mala la respuesta en otro 30%¹¹, y dudosa en el 40%¹¹, sin que existan factores que hagan predecir en qué casos va a producirse uno u otro tipo de respuesta. La pauta de tratamiento suele iniciarse por una dosis de prednisona o prednisolona de 2 o 3 mg/kg/día, que se mantiene durante un mes, para disminuirla a ritmo muy lento, no retirando totalmente el fármaco hasta que el niño haya llegado a los 10-12 meses de edad^{11,58}. Una dosis más alta parece no corresponderse con una mayor eficacia⁵⁸. En caso de no observarse ninguna disminución del tamaño del hemangioma tras 2 semanas de tratamiento, probablemente no va a haber respuesta a los corticoides y será preciso iniciar otra línea de tratamiento, como puede ser con interferón u otras técnicas⁵⁸. En caso de respuesta a los corticoides, la pauta no debe ser interrumpida debido al riesgo de recidiva¹¹. Hay que contar siempre con los efectos colaterales de los corticoides, que son muchos y muy variados⁵⁸ y con la idea clara de que van a quedar secuelas del hemangioma en la piel, en las órbitas, en los labios, y por cualquier lugar donde asienten los hemangiomas. Pero ello ocurre con y sin tratamiento con corticoides.

Interferón

El interferón α (2a o 2b) parece acelerar la regresión del hemangioma debido a su acción inhibitoria de la angiogénesis⁵⁹⁻⁶¹. Se utiliza cuando faltan los esteroides. Se ha observado que descienden los niveles urinarios de factor de crecimiento de los fibroblastos cuando existen signos clínicos de respuesta del hemangioma al tratamiento, tanto con corticoides como con interferón⁴². Se preconiza una dosis diaria de 3 millones de unidades por metro cuadrado al día de interferón α_{2a} o α_{2b} por vía subcutánea en tratamiento continuo durante 6-9 meses, habiéndose referido curaciones, sin secuelas en algunos casos, de hemangiomas de distribución multiorgánica²⁷. Tampoco el interferón es una sustancia libre de efectos colaterales. El más conocido es la diplejía espástica, que se ha referido

tanto con el uso del interferón α_{2a} ⁶² como con el α_{2b} ⁴⁴. En la serie de Barlow et al⁶², 5 niños de un grupo de 26 tratados con interferón α_{2a} , desarrollaron diplejía, que persistió en tres y remitió considerablemente –aunque no completamente– en los otros dos tras la interrupción del tratamiento.

Fotocoagulación intralesional

Esta técnica se usa mayormente en casos de hemangiomas periorbitarios, que reducen su tamaño de forma rápida con ella⁶³. El láser de bajo poder, tipo Nd:YAG, se ha recomendado por su versatilidad en el tratamiento de los hemangiomas capilares. También el láser puede ser usado para realizar incisión con acción hemostática en las reseciones quirúrgicas. En los últimos años se está describiendo el tratamiento intralesional con fotocoagulación. El láser Nd: longitud de onda YAG o KTP con fibra desnuda o fibra óptica es incrustado directamente en el hemangioma⁶⁴, consiguiendo reducir el tamaño de los grandes hemangiomas y minimizar los daños derivados del estiramiento de la piel.

Talidomida

La administración oral de la talidomida ejerce un efecto inhibitorio de la angiogénesis, aunque no se conoce bien cuál es el mecanismo de su acción. La talidomida, sin embargo, no tiene efecto sobre la proliferación del endotelio celular en cultivos⁶⁵ por lo que se duda de que este fármaco pueda beneficiar la involución de los hemangiomas cavernosos y/o las malformaciones vasculares *in vivo*.

EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES

Aunque casi siempre pueden diferenciarse clínicamente las lesiones cutáneas, hemangiomas y malformaciones vasculares, por el aspecto proliferativo y abultado de aquéllos, hay casos en que esto no es tan fácil. Por otra parte, las malformaciones vasculares pueden variar el color entre unas y otras, mientras que los hemangiomas varían fundamentalmente el tamaño y su prominencia externa. Sus localizaciones no suelen ser diferentes y tampoco muchas de las malformaciones a las que se asocian –persistencia de la arteria trigeminal, agenesia de carótida y/o vertebral, hipoplasia cerebelosa con o sin Dandy-Walker, coartación de la aorta, malformaciones cardíacas, etc.–, pero no de todas. Sólo los hemangiomas cutáneos se asocian a hemangiomas en otras estructuras internas^{14,61} y a alteraciones en la pared arterial, tipo megarterias^{8,29,66}. Aunque ya se ha descrito el efecto acelerador de la regresión de los hemangiomas con diversas sustancias y técnicas⁵⁷⁻⁶⁵ e incluso se pensó que la radioterapia provocaba la oclusión de las arterias intracraneales en casos irradiados por hemangiomas cutáneos^{67,68}, como después ocurrió en casos que habían sido tratados con corticoides e interferón α_{2a} ⁴², nosotros pensamos que

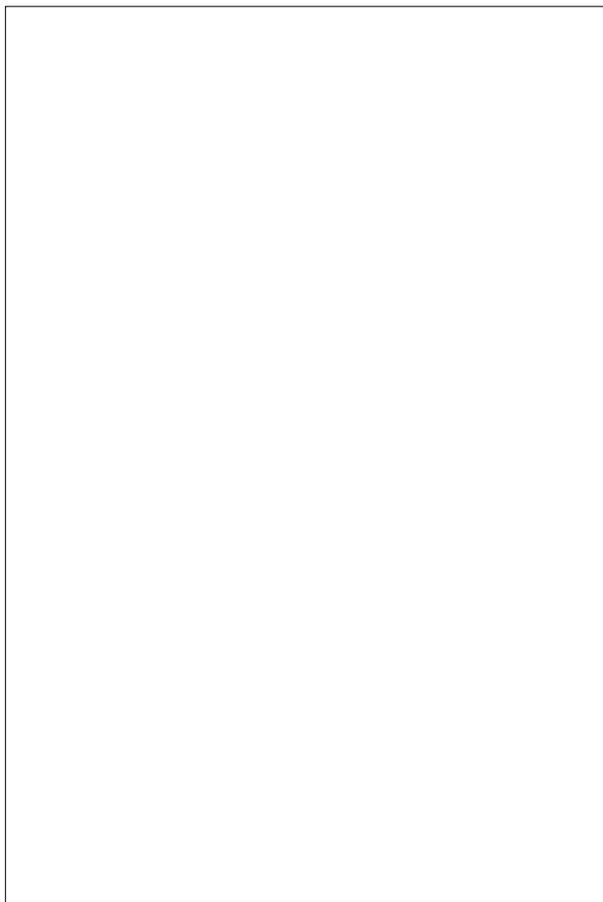


Figura 12. Visión coronal de una angiografía convencional hecha a la niña de la figura 8 cuando tenía 9 meses. Se observa el engrosamiento megarterial de todas las ramas de la carótida derecha (puntas de flecha).

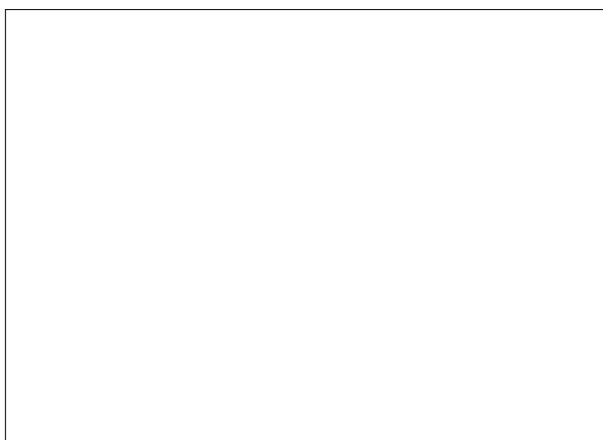


Figura 13. RMangiográfica en vista axial en el mismo caso de la figura 9 cuando tenía 28 años. Se observa la presencia de una gruesa arteria trigeminal en lado derecho (flecha), el aspecto filiforme de la arteria cerebral posterior derecha (estrellas), y la presencia de circulación colateral proveniente de ramas de la carótida externa (puntas de flecha).

dicho proceso de estrechamiento de los vasos intracraneales (figs. 12 y 13) se realiza de forma paralela, progresiva y natural, en los vasos extracraneales e intracraneales, lo que lleva a la desaparición del hemangioma –sea cutáneo o sea de otro órgano cualquiera¹⁴– y al estrechamiento o incluso oclusión total de las arterias intracraneales, que puede llevar a la presencia de ictus cerebrales, si bien la lentitud de todo el proceso hace que se vaya formando circulación colateral transdural a través de ramas de la carótida externa y de las oftálmicas, que consiguen suplir, al menos en parte, la deficiente vascularización proveniente desde el polígono de Willis^{8,66}. Por lo tanto, este estrechamiento progresivo de las arterias intracraneales probablemente con paredes también patológicas, al igual que los hemangiomas cutáneos, aunque no existen referencias de casos objetivados histológicamente en la literatura, no es secundario a la acción terapéutica de ciertas sustancias o técnicas (al menos en todos los casos), sino el resultado de un proceso biológico natural o espontáneo de las paredes arteriales.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations and associated syndromes. *Current Probl Dermatol* 1995;7:65-108.
3. Watson WL, McCarthy WD. Blood and lymph vessel tumors. A report of 1056 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1940;71:569-88.
4. Folkman J. Toward a new understanding of vascular proliferation disease in children. *Pediatrics* 1984;74:850-6.
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstruct Surg* 1982;69:412-22.
6. Persky MS. Congenital vascular lesions of the head and neck. *Laryngoscope* 1986;96:1002-15.
7. Gorlin RJ, Kantaputra P, Aughton DJ, Mulliken JB. Marked female predilection in some syndromes associated with facial hemangiomas. *Am J Med Genet* 1994;52:130-5.
8. Pascual-Castroviejo I, Víaño J, Moreno F, Palencia R, Martínez-Fernández V, Pascual-Pascual SI, et al. Hemangiomas of the head, neck, and chest with associated vascular and brain anomalies: A complex neurocutaneous syndrome. *Am J Neuroradiol* 1996;17:461-71.
9. Pascual-Castroviejo I. Vascular and nonvascular intracranial malformations associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology* 1978;27:357-9.
10. Pascual-Castroviejo I. The association of extracranial and intracranial vascular malformations in children. *Can J Neurol Sci* 1985;12:139-48.
11. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escaude JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: A review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85:491-8.
12. Byard RW, Burrows PE, Isakawa T, Silver MM. Diffuse infantile hemangiomatosis. Clinicopathological features and management problems in five fatal cases. *Eur J Pediatr* 1991;150:224-7.

13. Pascual-Castroviejo I. Introducción e historia. Epidemiología: Prevalencia. En: Pascual-Castroviejo I, editor. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial, 2001; p. 13-23.
14. Pascual-Castroviejo I, Cortés P, Fernández-Cuadrado J, De la Flor-Crespo M, Pascual-Pascual SI. Hemangioma cutáneo asociado a hemangioma hepático y a neurofibromatosis tipo 1 (NF 1). *Rev Neurol (Barcelona)* 2002;34:652-4.
15. Pascual-Castroviejo I. Trastornos neurocutáneos. Madrid: Neurología Pediátrica, 2000; p. 383-406.
16. Pascual-Castroviejo I. Estudio de patología asociada. En: Pascual-Castroviejo I, editor. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial, 2001; p. 45-63.
17. Hersh JH, Waterfill D, Rutledge J, Harrod MJE, O'Sheal SF, Verdi G, et al. Sternal malformation/vascular dysplasia association. *Am J Med Genet* 1985;21:177-86.
18. Boyd JB, Mulliken JB, Kaban LB, Upton J, Murray JE. Skeletal changes associated with vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:789-95.
19. Schneeweis A, Blieden LC, Shem-Tov A, Motro M, Feigel A, Neufeld HN. Coarctation of the aorta with congenital hemangioma of the face and neck and aneurysm or delatation of subclavian or innominate artery: A new syndrome? *Chest* 1982;82:186-7.
20. Vaillant L, Lorette G, Chantepie A, Marchand M, Alison D, Vaillant MC, et al. Multiple cutaneous hemangiomas and coarctation of the aorta with right aortic arch. *Pediatrics* 1988;81:707-10.
21. Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB. Is there an association between hemangioma and syndromes with dysmorphic features? *Pediatrics* 1991;88:1257-67.
22. Baker LL, Dillon WP, Hieshima GB, Dowd CF, Frieden I. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck: MR characterization. *Am J Neuroradiol* 1993;14:307-14.
23. Igarashi M, Uchida H, Kajaii T. Supraumbilical midabdominal raphé and facial cavernous hemangiomas. *Clin Genet* 1985;27:196-8.
24. Goldberg NS, Hebert AA, Esterly NB. Sacral hemangiomas and múltiple congenital abnormalities. *Arch Dermatol* 1986;122:684-7.
25. Geller JD, Topper SF, Hashimoto K. Difusse neonatal hemangiomatosis: A new constellation of findings. *J Am Acad Dermatol* 1995;24:816-8.
26. Reese V, Frieden IJ, Paller AS, Esterly NB, Ferriero D, Levy ML, et al. Association of facial hemangiomas with Dandy-Walker and other posterior fossa malformations. *J Pediatr* 1993;122:379-84.
27. Capin DM, Gottlieb S, Rosman NP. Central nervous system hemangiomatosis in early childhood. *Pediatr Neurol* 1997;17:365-70.
28. Cobb S. Haemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 1915;62:641-9.
29. Pascual-Castroviejo I, Frutos R, Viaño J, Pascual-Pascual SI, González P. Cobb syndrome. A case report. *J Child Neurol* 2002;17:847-9.
30. Tavafoghi V, Ghandchi A, Hambrick GW Jr, Udverhelyi GB. Cutaneous signs of spinal dysraphism. *Arch Dermatol* 1978;114:573-7.
31. Haque KN. Isolated asternia: An independent entity. *Clin Genet* 1984;25:362-5.
32. Goh WH, Lo R. A new 3C syndrome: Cerebellar hypoplasia, cavernous hemangioma and coarctation of the aorta. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:637-41.
33. Burke EC, Winkelman RK, Strickland MK. Disseminated hemangiomatosis. The newborn with central nervous system involvement. *Am J Dis Child* 1964;108:418-24.
34. Holden KR, Alexander F. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatrics* 1970;46:411-21.
35. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children. Diagnosis and conservative management. *JAMA* 1965;194:135-8.
36. Stigmar G, Crawford JS, Ward CM, Thomson HG. Ophthalmic sequelae of infantile hemangiomas of the eyelids and orbit. *Am J Ophthalmol* 1978;85:806-13.
37. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Pascual-Pascual SI, Martínez V. Facial hemangioma, agenesis of internal carotid artery and cerebral cortex dysplasia. Case report. *Neuroradiology* 1995;37:693-5.
38. Tortori-Donati P, Fondelli MP, Rossi A, Bava GL. Intracranial contrast enhancing masses in infants with capillary hemangioma of the head and neck: Intracranial capillary hemangioma? *Neuroradiology* 1999;41:369-75.
39. Mizuno Y, Kurokawa T, Numaguchi Y, Goya M. Facial hemangioma with cerebro-vascular anomalies and cerebellar hypoplasia. *Brain Dev* 1982;4:375-8.
40. Murotani K, Hiramoto M. Agenesis of the internal carotid artery with a large hemangioma of the tongue. *Neuroradiology* 1985;27:357-9.
41. Matsui T, Ono T, Kito M, Yoshioka S, Ikeda T. Extensive facial strawberry mark associated with cerebellar hypoplasia and vascular abnormalities. *J Dermatol* 1997;24:113-6.
42. Burrows PE, Robertson RL, Mulliken JB, Beardsley DS, Chaloupka JC, Ezekowitz RA, et al. Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervicofacial hemangioma: Report of eight patients. *Radiology* 1998;207:601-7.
43. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations. *Arch Dermatol* 1997;133:375-423.
44. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999;29:879-93.
45. Breugem CC, Van der Horst CMAM, Hennekam RCM. Progress toward understanding vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1509-23.
46. Mall FP. Determination of the age of embryos and fetuses. En: Kleibe, Mall FP, editors. *Manual of Human Embryology*. Vol. 1, Philadelphia, 1912; p. 180-201.
47. Streeter GL. The development alterations in the vascular system of the brain of human embryo. *Contrib Embryol* 1918;8:5-38.
48. Congdon ED. Transformation of aortic arch system during the development of the human embryo. *Contrib Embryol* 1922;14:47-110.
49. Padgett DH. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Contrib Embryol* 1922;14:47-110.
50. Mulliken JB. A biologic approach to cutaneous vascular anomalies. *Pediatr Dermatol* 1992;9:356-7.
51. Tasnádi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. *Sem Vasc Surg* 1993;6:200-3.
52. Quecedo E, Gil-Mateo MP, Pont V, Febrer MI, Aliaga A. Giant hemifacial angioma and PHACE syndrome. *Br J Dermatol* 1997;136:649-50.
53. Cotas DK, Paysse EG, Levy ML. PHACE: A neurocutaneous syndrome with important ophthalmologic implications. Case report and literature review. *Ophthalmology* 1999;106:1739-41.
54. Rossi A, Bava GL, Biancheri R, Tortori-Donati P. Posterior fossa and arterial abnormalities in patients with facial capillary haemangioma: Presumed incomplete phenotypic expressions of PHACES syndrome. *Neuroradiology* 2001;43:934-40.

55. Torres-Mohedas J, Verdú A, Vidal B, Jadraque R. Presentación conjunta de hemangioma facial, malformación de fosa posterior e hipoplasia carótida vertebral (síndrome de Pascual-Castroviejo II): aportación de dos nuevos casos. *Rev Neurol (Barcelona)* 2001;32:50-4.
56. Dieterich-Miller CA, Safford PL. Psychosocial development of children with hemangiomas: Home school, health care collaboration. *Children's Health Care* 1992;21:84-9.
57. Bartoszesky LE, Bull M, Feingold M. Corticosteroid treatment of cutaneous hemangiomas: How effective? *Clin Pediatr* 1978;17:625-38.
58. Boon LM, McDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroids therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1616-23.
59. White CW. Treatment of hemangiomas with recombinant interferon alfa-2a. *Sem Hematol* 1990;27:15-22.
60. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon-alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63.
61. Folkman J. Successful treatment of an angiogenic disease. *N Engl J Med* 1989;320:1211-2.
62. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, Barnes PD, McDonald D, Folkman J, et al. Spastic diplegia as a complication on interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998;132:527-30.
63. Achauer BM, Chang CJ, Vanderkam VM, Boyko A. Intralesional photocoagulation of periorbital hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:11-6.
64. Achauer BM, Celikoz B, Vanderkam VM. Intralesional bare fiber laser treatment of hemangioma of infancy. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:1212-7.
65. D'Amato RJD, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:4082-5.
66. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Moreno F, Víaño J, Martínez V. Anomalías vasculares extra e intracraneales y nevus de Ota en la misma familia. *Neurología*.
67. Taveras JM. Multiple progressive intracranial arterial occlusions: A syndrome of children and young adults. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1969;106:235-68.
68. Wright TL, Bresnan MJ. Radiation-induced cerebrovascular disease in children. *Neurology* 1976;26:540-3.