

HEMANGIOMAS FACIALES Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES: REPORTE DE TRES CASOS COLOMBIANOS CON DIAGNÓSTICO DE ASOCIACIÓN PHACE¹

FACIAL HEMANGIOMAS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. A REPORT OF THREE COLOMBIAN PATIENTS WITH PHACE ASSOCIATION DIAGNOSIS

² Paola Liliana Páez-Rojas.

³ Daniel Ramírez-Pérez.

⁴ Gustavo Adolfo Contreras-García.

Resumen

Los hemangiomas son los tumores benignos más comunes en la infancia, su localización principal son cabeza y cuello. En esta región los hemangiomas suelen ser aislados, sin embargo cuando son segmentarios se asocian frecuentemente a anomalías sistémicas. La asociación PHACE es un acrónimo que denota una patología caracterizada por la presencia de hemangioma en conjunto con otras anomalías: **P**: malformación en fosa posterior, **H**: hemangioma(s) facial(es), **A**: anomalías arteriales, **C**: anomalías cardíacas y/o coartación de la aorta, **E**: anomalías oculares. Se reportan los primeros casos colombianos con este diagnóstico y se revisa la literatura al respecto para tener en cuenta esta entidad como diagnóstico diferencial en pacientes con hemangiomas faciales. Se trata de tres pacientes de sexo femenino con hemangiomas faciales y anomalías de fosa posterior. Dos de ellas tienen compromiso ocular y una presenta anomalía cardíaca. En los tres

Abstract

Hemangiomas are common benign tumors in childhood with the majority being located in the head and neck. Hemangiomas in this region are usually isolated, however when they are segmental they are often associated with systemic abnormalities. The association PHACE is an acronym that denotes a disorder characterized by the presence of hemangioma (s) in conjunction with other abnormalities, **P**: posterior fossa malformation, **H**: Hemangioma (s) face (s), **A**: abnormal artery, **C**: cardiac abnormalities and or coarctation of the aorta, **E**: eye abnormalities. We present here the first report of Colombian patients with this diagnosis and a literature review in order to acknowledge this entity as a differential diagnosis in patients with facial hemangiomas. We present three female patients with facial hemangiomas and anomalies of the posterior fossa. Two of them have ocular anomalies and one case has cardiac abnormalities. In all three cases the

Entregado el 09/07/2011

Aprobado el 22/11/2011

1. Este trabajo de investigación fue presentación oral en el XI Congreso Nacional de Genética Humana, Medellín, del 6 al 8 de octubre de 2010.
2. Médica. Especialista en Genética Médica. Especialista en Bioética. Instituto de Nutrición, Genética y Metabolismo. Facultad de Medicina Universidad El Bosque. Genetista, Bioeticista Hospital Universitario Clínica San Rafael. paezpaola@unbosque.edu.co
3. Médico cirujano, Universidad El Bosque. Servicio Social Obligatorio, Fundación Virgilio Barco, Cúcuta.
4. Médico. Especialista en Genética Médica. Especialista en Bioética, Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

casos el cariotipo es normal. Conclusiones: La asociación PHACE es una entidad no reportada previamente en Colombia, se presentan 3 casos que cumplen a cabalidad los criterios clínicos. Es importante tener en cuenta esta entidad como diagnóstico diferencial en pacientes con hemangiomas faciales pues: 1) Es una enfermedad multisistémica que debe ser manejada de forma integral y 2) Se requiere un diagnóstico para definir pronóstico y asesoría genética adecuada.

Palabras clave: hemangiomas, anomalías arteriales, malformaciones de fosa posterior, PHACE, enfermedades genéticas, genética médica.

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son los tumores benignos más comunes en la infancia, más de la mitad se localizan en cabeza y cuello, relacionados con el desarrollo de los metámeros a nivel facial. Los hemangiomas faciales suelen ser aislados y no sindrómicos, sin embargo cuando son segmentarios se asocian frecuentemente a anomalías sistémicas. La asociación PHACE (MIM: 606519) es una patología neurocutánea que corresponde al acrónimo: **P**: malformación en fosa posterior, **H**: Hemangioma (s) facial (es), **A**: anomalías arteriales, **C**: anomalías cardíacas y/o coartación de la aorta, **E**: anomalías oculares. Esta entidad afecta principalmente el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Vascular Arterial, sin embargo son frecuentes las manifestaciones extracutáneas que confieren mayor morbilidad a estos pacientes (1,2). El hemangioma facial segmentario es signo frecuente por lo que se puede confundir con otros síndromes como el de Sturge Weber, de ahí la importancia de reconocer esta entidad multisistémica y establecer diagnóstico diferencial. Se han reportado 231 casos en la literatura consultada (1-3). Se presentan por primera vez tres pacientes colombianas con diagnóstico de asociación PHACE.

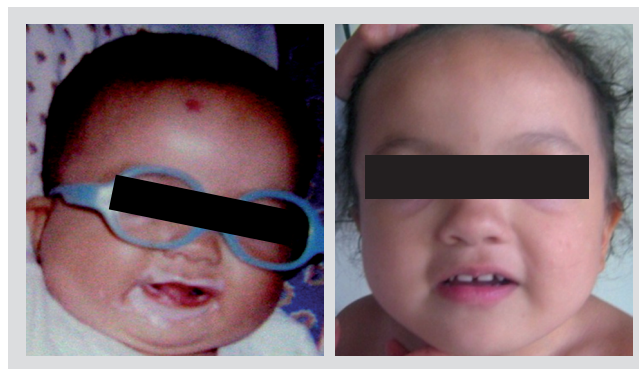
PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso Número 1. Paciente de sexo femenino atendida a la edad de 3 años en el servicio de Consulta externa de Genética en el Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt (Bogotá, Colombia) por historia de coloboma de nervio óptico bilateral, presencia de hemangiomas congénitos en rostro que han perdido pigmentación con el paso del tiempo, retardo psicomotor y baja talla. Además la paciente presentó un único episodio convulsivo a la edad de 2 años y apneas. No presenta antecedentes familiares relevantes para la enfermedad actual, ni

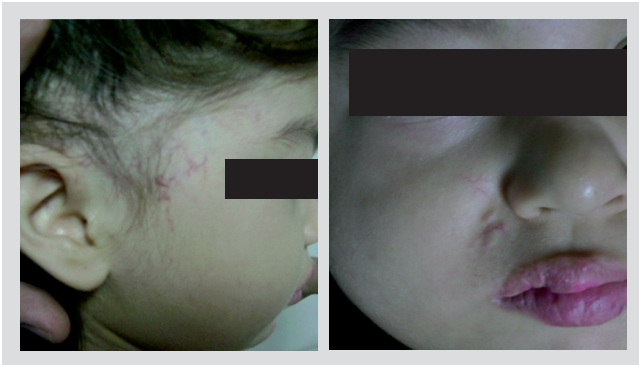
karyotype is normal. Conclusions: Association PHACE is an entity not previously reported in Colombia, we present 3 cases that fully meet the clinical criteria. It is essential to consider this entity as a differential diagnosis in patients with facial hemangiomas because 1) It is a multisystemic disease that must be managed in a multidisciplinary team, and 2) Diagnosis is necessary to define prognosis and appropriate genetic counseling.

Keywords: hemangiomas, arterial anomalies, posterior fossa brain malformations, PHACE, genetics disease, medical genetics

consanguinidad parental. Al examen físico presenta talla baja proporcionada, normocéfala, presencia de hemangiomas planos hipopigmentados a nivel parietal y región frontal derecha, cabello escaso, seco, pliegue epicántico interno bilateral e hipoplasia medio facial. En la región oral hay ausencia de incisivos laterales superiores (Figura 1A). Tórax asimétrico, anomalía de Poland en el hemitorax derecho. Cardiopulmonar: normal. Abdomen: sin megalias. Extremidades: no presenta asimetrías en perímetros de miembros. No se aprecian otras lesiones cutáneas. Resto de examen físico general normal. A nivel neurológico presenta tono disminuido, pobre contacto visual con el examinador, lenguaje retardado para la edad, no déficit motor. En exámenes paraclínicos la Resonancia Magnética Cerebral (RNMC) evidenció variante Dandy Walker por ventriculomegalia, y agenesia del vérmix cerebeloso (Figura 2A). Cariotipo bandeó G 46, XX, normal; ecocardiograma normal; ecografía abdominal-pélvica normal. Marcadores séricos (α fetoproteína, subunidad β de HCG y antígeno carcinoembrionario) negativos.



1A.Caso número 1. Pequeño hemangioma frontal que pierde pigmentación con el tiempo y que se ubica en el Segmento 4 de los territorios de Haggstrom (2, 4).



1B. Caso número 2. Hemangioma nasogeniano y preauricular. Lesión vascular en labio superior ipsilateral que se ubican en el Segmento 2 de los territorios de Haggstrom (2,4).

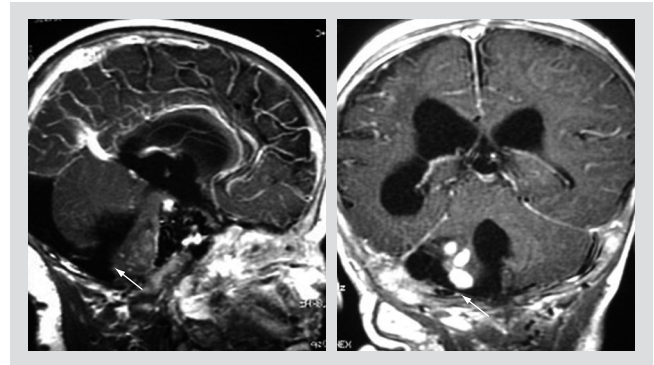


1C. Caso número 3. Hemangioma hemifacial izquierdo que pierde pigmentación con el tiempo y que se ubica en los Segmentos 1, 2 y 4 de los territorios de Haggstrom (2,4).

Figura 1. Fenotipo clínico de los casos afectados con asociación PHACE. Fotos tomadas por los autores del artículo



2A. En el caso 1 se evidencia variante de Dandy Walker dado por agenesia del vermix cerebeloso, ventriculomegalia y desplazamiento de lóbulos cerebelosos (Indicados con la flecha roja).



2B. En el caso 2 se evidencia variante Dandy Walker con hipoplasia cerebelosa unilateral (Indicados con las flechas rojas).



2C. En el caso 3 se muestra aumento de amplitud de fosa posterior y gran quiste aracnoideo en fosa posterior con efecto compresivo sobre cerebelo e hipoplasia cerebelosa bilateral (Indicados con las flechas rojas).

Figura 2. Fenotipo radiológico de malformaciones de fosa posterior de los casos presentados. Todas las anteriores fotos fueron tomadas por los autores del artículo.

Caso número 2. Paciente de sexo femenino conocida a la edad de 3 años por el servicio de Consulta externa de Genética en Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga, Colombia), por antecedente de Tetralogía de Fallot diagnosticada al momento del nacimiento, hipotiroidismo congénito y variante Dandy Walker. Como antecedentes importantes presentó status convulsivo a los 13 meses de vida, cuyas secuelas son hemiparesia izquierda y retardo psicomotor. Tiene antecedente de bridas en colon intervenidas quirúrgicamente. No antecedentes perinatales de importancia. No presenta consanguinidad parental ni antecedentes familiares relevantes para la enfermedad actual. Al examen físico presenta asimetría facial por hemangioma palpebral superior, hemangioma hemifacial derecho que se extiende a la

región parietotemporal (Figura 1B). También presenta lesiones de tipo vascular en área occipital, mínima ptosis palpebral derecha, catarata polar anterior derecha y pseudobuftalmos de ojo izquierdo. En el fondo de ojo se evidencia hipoplasia de nervio óptico. En la región oral presenta lesión vascular en encía del lado derecho. A nivel cervical presenta hemangioma en región laterodorsal derecha. Cardiopulmonar: soplo sistólico grado III/VI. Abdomen: sin megalias. Extremidades: no presenta asimetrías en perímetros de miembros. Se aprecian lesiones tipo telangiectasia en rodilla derecha y glúteo ipsilateral. A nivel neurológico presenta hemiparesia izquierda leve. En la RNMC presenta variante Dandy Walker (Figura 2B). Cariotipo bandeado G: 46, XX, dentro de límites normales. Fue valorada por Oftalmología pediátrica donde diagnostican catarata en ojo derecho, hipoplasia del nervio óptico izquierdo y estrabismo convergente izquierdo.

Caso número 3. Paciente de sexo femenino conocida a la edad de 6 meses de vida por el servicio de Consulta externa de Genética en el Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt (Bogotá, Colombia) por historia de hemangioma congénito en hemicara derecha y ulceraciones asociadas. La pigmentación ha disminuido al igual que el número y severidad de úlceras, con tratamiento con corticoides (Figura 1C). No presenta antecedentes perinatales importantes, ni antecedentes familiares relevantes para enfermedad actual, tampoco tiene antecedentes de consanguinidad parental. Al examen físico presenta talla alta proporcionada y placa hemangiomatosa en hemicara derecha con predominio en región frontotemporal y párpado derecho. Cardiopulmonar: normal. Abdomen: sin megalias. Extremidades: no presenta asimetrías en perímetros de miembros. No se aprecian otras lesiones cutáneas. A nivel neurológico no hay déficit. En la RNMC presenta evidente quiste aracnoideo en fosa posterior que hace efecto compresivo sobre lóbulo cerebeloso derecho, hipoplasia cerebelosa bilateral y variante Dandy Walker (Figura 3B). Cariotipo bandeado G: 46, XX, dentro de límites normales. Ecocardiograma normal, Tomografía axial computarizada abdominal normal. Marcadores séricos (α fetoproteína, subunidad β de HCG, antígeno carcinoembrionario) normales. En la valoración por oftalmología se descarta coloboma. Resonancia de órbita simple: presencia de hemangioma capilar facial derecho.

REVISIÓN DEL TEMA

La asociación PHACE fue un término propuesto por Frieden, Reese y Cohen en 1996 (1-4). En la Tabla 1 se describen con detalle las alteraciones correspondientes a

cada letra del acrónimo. El hallazgo al examen físico de hemangiomas primordialmente de localización facial y/o cervical, es el criterio de inclusión principal para sospechar esta asociación, ya que aproximadamente un 70% de los individuos afectados padecerá sólo una manifestación extracutánea (5-9). Es poco usual que un paciente cumpla con todas las características fenotípicas del acrónimo. Le siguen en orden de frecuencia: 1) anomalías cerebrovasculares, 2) anomalías cardiovasculares, 3) anomalías oculares, 4) anomalías endocrinas (hipotiroidismo principalmente), 5) defectos del desarrollo de la pared ventral (1,4). Otros síntomas importantes y frecuentes de los pacientes que padecen esta asociación son retardo mental, retraso del desarrollo psicomotor, síndrome epiléptico, hemiparesia, eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorragias intracraneanas (5,6). Todas estas manifestaciones fenotípicas se deben principalmente a malformaciones cerebrales a nivel de fosa posterior y de arterias cervicocraneales, siendo estas dos últimas las manifestaciones extracutáneas más frecuentes y las que generan más preocupación en el equipo médico por su gran riesgo de secuelas permanentes (5-9).

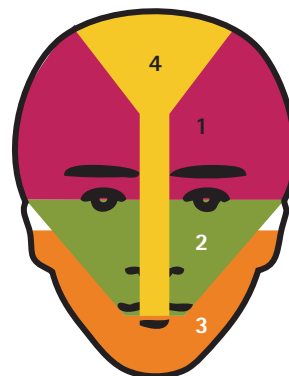


Figura 3. Territorios segmentarios de Haggstrom y su descripción (2,10,14). Figura original de los autores.

A pesar de desconocerse exactamente la patogenia de este síndrome, sus diversas manifestaciones tanto cutáneas como extra cutáneas señalan un defecto del desarrollo embrionario que ocurre durante la gestación temprana antes de la décima semana. La asociación alta que existe entre lesiones de la región S1 de Haggstrom en estos pacientes (2, Figura 3) y la presencia de malformaciones cerebrovasculares sugiere un proceso de desregulación entre los productos moleculares de las células progenitoras faciales y los productos moleculares de las células que gobiernan el proceso de vasculogénesis en ese segmento (2, 4, 7).

	Anomalía	Descripción
P	Anomalías de fosa posterior	Dandy Walker, quiste cerebeloso, hipoplasia cerebelosa, disgenesia cortical
H	Hemangioma(s)	Segmentarios, región facial, cervical, amplios, episodios de regresión y progresión
A	Estenosis arterial	Oclusión intracraneal, progresiva, vasos colaterales, infartos
A	Anomalías arteriales	Carótida interna: agenesia/hipoplasia; arteria cerebral media: displasia fusiforme, arteria subclavia: aberrante, hipoplasia
C	Anomalías cardíacas/aórticas	Coartación, atresia arco aórtico, atresia tricúspide, tetralogía de Fallot
E	Anomalías oculares	Hemangioma coroideo, colobomas, microftalmos, hipoplasia nervio óptico

Tabla 1. Asociación PHACE y anomalías asociadas (2, 3, 4).

Por otro lado se postula la posibilidad de un patrón dominante ligado a cromosoma X puesto que la entidad se presenta con mayor frecuencia en mujeres con un ratio 9:1 (mujeres y hombres respectivamente), sin embargo no se ha documentado letalidad en hombres. Dado el predominio de la entidad en mujeres, tal como ocurre en otras patologías (anencefalia, displasia frontonasal, etc.) se ha planteado la posibilidad de mutaciones en el gen de la efrina; gen fundamental en el proceso de angiogénesis y que se ha identificado como responsable en casos de displasia frontonasal. Otras hipótesis están dirigidas a considerar el PHACE como una entidad multifactorial en el cual existe en primera instancia un evento hipóxico o anóxico que trae como consecuencias: 1) neovascularización (hemangiomas faciales) como respuesta exagerada y no controlada a esa hipoxia/anoxia y 2) malformaciones de sistema nervioso puesto que el desarrollo del SNC es altamente dependiente de oxígeno (2-4,7,10).

El uso de medios diagnósticos imagenológicos, depende de la edad del paciente y de la malformación asociada que se esté investigando. En lactantes menores que permanezcan con las fontanelas permeables es factible el uso de la ecografía transfontanelar para el estudio de alteraciones encefálicas, siendo la resonancia magnética el «patrón de oro» para dicho fin. Por otra parte, el uso de **métodos diagnósticos invasivos, como la arteriografía por resonancia magnética** para el estudio de malformaciones arteriales cervicocraneales, es a veces necesario, siempre teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio de dicha intervención (11). Siempre es aconsejable hacer valoración con ecocardiograma, valoración por oftalmología pediátrica y búsqueda de anomalías endocrinas (principalmente tiroideas) para buscar malformaciones estructurales cardíacas, oculares y trastornos hormonales (2,4,12).

SEGMENTO	REGIÓN FACIAL
S1	Fronto-temporal: Incluye cuero cabelludo frontal lateral y temporal anterior, al igual que porciones laterales de la frente.
S2	Maxilar: Región medial y lateral de las mejillas, tercios laterales de labio superior, respetando región preauricular, surco nasolabial y filtro.
S3	Mandibular: Incluye región preauricular, parotídea, bermellón y piel suprayacente mandibular.
S4	Frontonasal: Porción medial del cuero cabelludo frontal, porción media de la frente, glabella, nariz, filtro nasal y tubérculo labial.

Tabla 2. Territorios segmentarios de Haggstrom y su descripción (2,10,14).

Los hemangiomas faciales en esta entidad se caracterizan por ser segmentarios, de gran tamaño, con morfología de placa y distribución difusa, en ocasiones ulcerados y con episodios de evolución y regresión.

De acuerdo al mapa segmentario diseñado por Haggstrom (2), los hemangiomas de la asociación PHACE corresponden con mayor frecuencia al segmento S1 o frontotemporal (2, 10, 13,14). Ver Figura 3. Por lo

general estos hemangiomas resuelven progresivamente con el tiempo sin requerir tratamiento farmacológico y/o quirúrgico a menos que secundario a su extensión presenten complicaciones como necrosis cutánea, sobre infección o compromiso de la vía aérea. En caso de necesitarse tratamiento farmacológico se usan corticoides sistémicos o interferón alfa como inhibidor de angiogénesis, crioterapia o terapia láser para la disminución del tamaño de estas lesiones (15,16).

DISCUSIÓN

La asociación PHACE (MIM 606519) es una patología multisistémica y de expresividad variable a nivel fenotípico que incluye como manifestación principal hemangiomas segmentarios faciales y una o más anomalías extracutáneas, principalmente anomalías de fosa posterior y anomalías estructurales arteriales (1,2). Ver tabla 1. Se han descrito hasta el momento 231 casos de PHACE en el mundo, sin embargo se ha estimado que esta entidad puede tener una frecuencia mayor de la reportada; se han demostrado frecuencias hasta del 19,7% de PHACE en cohortes de pacientes con hemangiomas faciales aparentemente aislados (2,3). La mayoría de pacientes afectados por esta entidad son de sexo femenino (radio 9:1) y generalmente no existe historia familiar positiva para esta patología, tal como se presentan en las tres pacientes de nuestro estudio (1-4).

Esta entidad tiene un carácter multisistémico por lo que se debe reconocer y tener en cuenta como diagnóstico diferencial. Las anomalías más frecuentes en estos pacientes son en orden: 1) cerebrovasculares y estructurales de SNC (75-77%), 2) cardiovasculares (37-40%), 3) oftalmológicas (14-24%) (2,3). Las anomalías de SNC y cerebrovasculares son las que mayor consecuencias traen a nivel de morbilidad. En este grupo la anomalía de Dandy Walker, variante de Dandy Walker, hipoplasia cerebelosa y agenesia de vermis son las más frecuentes (2,3,4). De las pacientes reportadas 2 de tres tenían anomalías de fosa posterior típicas de esta entidad. En cuanto a las anomalías cardiovasculares se destacan arco aórtico anómalo, defectos septales ventriculares, foramen oval permeable, ductus arterioso persistente, atresia tricuspídea, estenosis pulmonar y tetralogía de Fallot (como lo presenta la paciente número 2). Una proporción de pacientes PHACE desarrollan vasculopatía cerebral progresiva que comprende estenosis arterial y oclusiones que pueden conducir a eventos isquémicos y secuelas neurológicas (5, 6, 17). Los eventos cerebrovasculares son ipsilaterales al sitio del hemangioma. La paciente número dos presenta características clínicas

de esta vasculopatía pues tiene una hemiparesia izquierda contralateral al sitio del hemangioma (región palpebral derecha). Las manifestaciones oculares son diversas siendo las más frecuentes el coloboma e hipoplasia de nervio óptico (casos 1 y 2). Los hemangiomas en esta entidad tienen predominancia por la región segmentaria facial embrionaria 1 (Segmento 1) o segmento frontotemporal (2, 10, 13, 14). Ver figura 3. Las 3 pacientes presentan esta distribución.

Otras anomalías frecuentes no descritas en el acrónimo (2-4) pero que se presentan en estos casos son: hipotiroidismo congénito (caso 2), retardo psicomotor (casos 1 y 2), epilepsia (casos 1 y 2), fenómenos de disrupción vascular (anomalía de Poland en el caso 1).

No se conoce la causa exacta ni se ha determinado alteración cromosómica ni monogénica para esta patología. Se sospecha herencia dominante ligada a X. Los cariotipos de las tres pacientes son normales. Se describen dentro de la patogénesis diversos aspectos que conllevan a la enfermedad vascular: 1) displasia arterial, 2) estrechez por hipoplasia o agenesia vascular, 3) origen o curso aberrante de vasos, 4) persistencia de anastomosis embrionarias (ej. Persistencia de arteria trigeminal). Es posible que la noxa que origine esta patología se de en el periodo embrionario de la sexta a la octava semana de vida cuando se producen las interacciones moleculares necesarias para los procesos de angiogénesis y control del crecimiento celular de células endoteliales. Otras hipótesis apuntan a una noxa hipóxica previa como factor disparador de neovascularización anormal y temprana en la embriogénesis (2-4,10,11).

Los hemangiomas son tumores de origen vascular de carácter benigno muy frecuentes en la infancia, principalmente en pacientes de sexo femenino y de origen caucásico. Los hemangiomas se diferencian de malformaciones arteriovenosas, venosas, capilares y linfáticas porque histológicamente consisten en tejido endotelial proliferativo. Su aparición más frecuente se da en los primeros años de vida, con mayor incidencia en los primeros 12 meses, desde ese momento entran en etapa de involución hasta los 7 años de edad (18). Existen dos formas clínicas reconocibles de los hemangiomas: 1) hemangiomas localizados, como el hemangioma capilar de la infancia que se caracteriza por su aspecto de lesión tumoral en forma de fresa; 2) hemangiomas segmentarios, de mayor tamaño, con morfología de placa y distribución difusa. Estos últimos suelen describirse según el mapa segmentario diseñado por Haggstrom en: segmento 1 ó frontotemporal (el más frecuente en PHACE, casos 1

y 3), segmento 2 ó maxilar, segmento 3 ó mandibular y segmento 4 ó frontonasal (10-14,18). (Figura 3).

La asociación PHACE puede confundirse con otras enfermedades de este mismo grupo como el Síndrome de Sturge Weber (SSW) dada la similar distribución topográfica de los hemangiomas y el retardo psicomotor asociado, de hecho dos de estas tres pacientes fueron remitidas con sospecha inicial de SSW. Sin embargo, algunos autores afirman que la asociación PHACE puede tener una frecuencia mundial mayor que el SSW (6, 14,17) y cuando se realiza la anamnesis completa, examen físico exhaustivo y valoraciones clínicas periódicas a éstas pacientes, se encuentra que cumplen a cabalidad los criterios de PHACE excluyendo la posibilidad de SSW o de cualquier otro síndrome de sobrecrecimiento (Síndromes de Beckwith Wiedemann, Klippel Trenaunay Weber, Neurofibromatosis, etc.).

CONCLUSIONES

La asociación PHACE es una entidad no reportada en Colombia previamente, se presentan 3 casos que cumplen con los criterios clínicos. Es fundamental tener en cuenta esta entidad como diagnóstico diferencial en pacientes con hemangiomas faciales pues se trata de una enfermedad multisistémica que debe ser manejada de forma integral. Si bien no se conoce la etiopatogenia de la enfermedad es importante entender que es una enfermedad que debe tener un control estricto multidisciplinario especialmente por la enfermedad arterial oclusiva progresiva que se ha descrito en muchos pacientes. Es relevante indagar y proponer genes candidatos que tengan que ver con factores de crecimiento angiogénicos, proliferación, migración y apoptosis de células endoteliales o genes que intervengan en las interacciones mesodérmicas y mesenquimales en la etapa embrionaria que originan los vasos arteriales.

REFERENCIAS

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 Derm*. 1996; 132(3): 307-311.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon M, Horii K, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am. J. Med. Genet*. 2006; 140A: 975-986.
3. Rosmaninho A, Machado S, Bastos-Leite AJ, Selores M. PHACE Syndrome: a new case report. *Eur J Dermatol*. 2011; 21(2):289-90.
4. Metry D, Garzon C, Drolet B, Frommelt P, Haggstrom A, Hall J, et al. PHACE Syndrome: Current Knowledge, Future Directions. *Pediatric Dermatology* 2009; 26:381-398.
5. Metry D W, Dowd C F, Barkovich A J, Frieden I J. The many faces of PHACE syndrome. *J. Pediat* 2001; 139: 117-123.
6. 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(5):1447-1456.
7. Heyer GL, Dowling MM, Licht DJ, Kiat-Hong TS, Morel K, Garzon MC, et al. The Cerebral Vasculopathy of PHACES Syndrome. *Stroke* 2008; 308-16.
8. Oza V S, Wang E, Berenstein A, Waner M, Lefton D, Wells J, et al. PHACES Association: A Neuroradiologic Review of 17 Patients. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29:807-813.
9. Judd CD, Chapman PR, Koch B, Shea CJ. Intracranial Infantile Hemangiomas Associated With PHACE Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2007; 28:25-29.
10. Haggstrom A, Lammer E, Schneider R, Marcucio R, Frieden I. Patterns of Infantile Hemangiomas: New Clues to Hemangioma Pathogenesis and Embryonic Facial Development. *Pediatrics* 2006; 117(3): 698-703.
11. Hervella M, Iglesias ME. Vascular tumors as syndromic indicators. *Anales del sistema sanitario de Navarra* [publicación periódica en línea] 2004 [citada en 2011 mar 23]; 27(1). Se consigue en: URL:<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/sup1/suple4.htm>
12. Coats DK, Paysse EA, Levy ML. PHACE: a neurocutaneous syndrome with important ophthalmologic implications. *Ophthalmology* 1999; 106: 1739-1741.
13. Breña D, Gutiérrez A, Ramírez J, De la Paz P, Mesa A. Síndrome de PHACE. A propósito de un caso. *Rev méd electrón* 2008 2011; 30(3).
14. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010;126:418-426.

15. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2001; 137:1208-1213.
16. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 477-494.
17. Drolet B, Dohil M, Golomb M, Wells R, Murowski L, Tamburro J, et al. Early Stroke and Cerebral Vasculopathy in Children with Facial Hemangiomas and PHACE Association. *Pediatrics.* 2006; 117(13): 959-964.
18. Mulliken J B, Fishman S J, Burrows P E. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000; 37(8): 517-584

AGRADECIMIENTOS: a las pacientes y sus familias que siempre han demostrado interés y motivación por socializar esta información. Al Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt y al Hospital Universitario de Santander. Al Dr. Andrés Felipe Cañón por sus aportes y revisión editorial del artículo.

CONFLICTO DE INTERÉS: los autores no informan de conflictos de interés en este artículo.