

PHACE-syndroom

J.G. Geerdink¹, C.M.A.M. van der Horst², M.A. Middelkamp Hup³

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

² Plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Jan-Gert Geerdink

E-mail: j.g.geerdink@amc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Er werd een vier weken oude baby op onze polikliniek gezien die werd doorverwezen door een dermatoloog van elders in verband met een faciaal hemangioom en de vraagstelling of er sprake kon



Figuur 1. Leeftijd 4 weken (eerste bezoek).

zijn van het sturge-webersyndroom. Zeven dagen na de geboorte was er een rode plek rond het linkeroog ontstaan die uitbreidde richting de slaapstreek en de bovenlip. De afwijking begon aanvankelijk als een vlek en nam toe in dikte. Patiënte werd geboren bij 41+3 weken met een geboortegewicht van 3900 gram en ontwikkelde zich verder normaal. Zij gebruikte geen medicatie. Patiënte is het achtste kindje van twee niet consanguine gezonde ouders. Haar broers en zussen zijn ook gezond.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen op het linkerbovenooglid doorlopend naar het voorhoofd, temporaal en pré-auriculair links, alsmede op de linkerzijde van de bovenlip scherp begrensde, rode tot livide, niet wegdrukbare, segmentaal gerangschikte maculae en papels, confluerend tot plaques (figuur 1).

Het linkeroog kon op dat moment minder ver geopend worden dan rechts.

Bij algehele inspectie zijn verder geen afwijkingen zichtbaar, met name niet ter plaatse van het sternum of op het abdomen.

Werkdiagnose

Segmentaal faciaal infantiel hemangioom, mogelijk in het kader van het PHACE-syndroom.

Aanvullend onderzoek

De klinische diagnose segmentaal infantiel hemangioom werd gesteld. Omdat een faciaal segmentaal infantiel hemangioom gezien kan worden in het kader van het PHACE-syndroom werd patiënte verwezen naar de oogarts, kindercardioloog en kinder-radioloog voor aanvullend onderzoek naar hierbij passende afwijkingen op hun vakgebied. De vraagstelling aan de oogarts betrof tevens of er sprake

was van een bedreigde visus.

De oogarts vond geen bedreigde visus, een normale oogboldruk en geen afwijkingen passend bij PHACE. De kindercardioloog verrichtte een echocardiogram en elektrocardiogram en stelde hierbij geen afwijkingen vast. Een door de kinderradioloog gemaakte echo van de schedel toonde infratentorieel wijde perifere liquorruimten; een beeld dat kan passen bij megacisterna magna. Om eventuele aangelegstoornissen uit te sluiten werd een MRI/MRA-cerebrum geadviseerd.

Hierop werd patiënte naar de kinderneuroloog verwezen. Deze vond geen focale neurologische afwijkingen en besprak met de ouders het maken van een MRI-cerebrum onder narcose. Op verzoek van de ouders werd daar aanvankelijk van afgezien en besloten patiënte regelmatig te controleren.

Beleid en beloop

Bij een controleafspraak na twee weken bleek het hemangioom met name op het bovenooglid gegroeid en kon het linkeroog nog maar deels worden geopend (figuur 2). Omdat hierdoor de visus werd bedreigd werd er gestart met propranolol in opbouwschema tot 3dd 5 mg (=3 mg/kg/dag). Hiermee stopte de groei en involueerde het hemangioom (figuur 3). De propranolol werd afgebouwd en na tien maanden gestopt.

Bij de controleafspraken in de eerste twee levensjaren werden er geen neurologische afwijkingen gevonden, maar wel een iets te snelle toename van de schedelomtrek zonder tekenen van verhoogde intracraniele druk. Om deze reden werd na twee jaar besloten een MRI/MRA-cerebrum te maken. Deze toonde hypoplasie van de linker cerebellaire hemisfeer met agenesie van de vermis met vergroting van retrocerebellaire liquorruimte, passend bij een dandy-walkermalformatie/cyste. Voorts was er sprake van een tortueuze linker carotis interna en hypoplastisch segment van de arteria cerebelli anterior.

Rechts cerebellair werd een developmental venous anomaly (veneus angioom) gezien.

Er was geen sprake van een hydrocephalus.

In overleg met de neurochirurg werd expectatief beleid gevoerd met regelmatige controles door de kinderneuroloog. Patiënte is momenteel vijf jaar oud (figuur 4) en ze ontwikkelt zich op alle vlakken normaal.

Diagnose

Segmentaal faciaal infantiel hemangioom in het kader van het PHACE-syndroom.

BESPREKING

Voor de associatie tussen afwijkingen in de achterste schedelgroeve, hemangiomen, arteriële anomalieën, cardiale afwijkingen, coarctatie van de aorta en oogafwijkingen werd in 1996 voor het eerst de



Figuur 2. Leeftijd 8 weken (2 weken na start propranolol).



Figuur 3. Leeftijd 9 maanden.



Figuur 4. Leeftijd 5 jaar.

term PHACE-syndroom geïntroduceerd.¹ PHACE is een acroniem voor: **P**, posterior fossa and other brain malformations; **H**, hemangioma; **A**, arterial anomalies of cervical and cerebral vessels; **C**, cardiac defects (met name coarctatie van de aorta); **E**, eye anomalies.

In sommige artikelen wordt gesproken van het PHACES-syndroom, waarbij de laatste letter staat voor: **S**, *sternal defects and supraumbilical raphe*.

Het PHACE-syndroom is niet zeldzaam en mogelijk zelfs de meest voorkomende vasculaire neurocutane ziekte.² In twee prospectieve studies werd bij 20% en 31% van de patiënten met grote faciale hemangiomen het PHACE-syndroom vastgesteld.^{2,3} Er werd voor het PHACE-syndroom een vrouw-manratio van 9:1 gevonden. Bij de hemangiomen in het algemeen was dit circa 3:1.²

Hemangiomen die met het PHACE-syndroom zijn geassocieerd zijn vaak groot (> 5 cm in diameter) en segmentaal gerangschikt. Ze kunnen zich manifesteren als solitaire plaques of als kleine, soms confluierende, papels. Bij pasgeborenen kunnen de segmentale hemangiomen zich presenteren als een teleangiëctatische of licht erythematuze macula, die in sommige gevallen ook minimaal lijkt te prolifereren. Het is belangrijk deze (vroeg) beelden als hemangiomen te herkennen omdat ze vaak worden verward met capillaire malformaties of een naevus flammeus. Bij 90% van de gepubliceerde cases met PHACE-syndroom was er sprake van een hemangioom op het hoofd, meestal het aangezicht. Er worden in het aangezicht vier segmentale patronen onderscheiden; frontotemporaal, maxillair, mandibulair en frontonasaal.⁴

Segmentale hemangiomen in het frontotemporale segment zijn waarschijnlijk het meest voorspel-

lend voor cerebrovasculaire en oogafwijkingen en segmentale hemangiomen in het mandibulaire segment voor ventrale ontwikkelingsstoornissen en cardiovasculaire afwijkingen.⁴

Omdat de definitie van het PHACE-syndroom aanvankelijk bestond uit het hebben van een faciaal hemangioom plus ≥ 1 extracutaan kenmerk werd de diagnose erg breed gesteld. In 2009 werd een multidisciplinaire groep specialisten met expertise in het PHACE-syndroom samengesteld die diagnostische criteria opstelden in een consensusstatement (tabel 1).⁴

Cerebrale vasculaire anomalieën lijken de meest voorkomende extracutane manifestatie te zijn, en dan met name arteriële afwijkingen bestaande uit dysplasieën, vernauwingen, een afwijkend beloop of oorsprong van een arterie en het persisteren van embryologische anastomosen. Hierbij zijn met name de grote en middelgrote arteriën aangedaan, meer dan de kleine arteriën.⁴ De overheersende arteriële betrokkenheid lijkt het PHACE-syndroom te onderscheiden van andere neurocutane syndromen waarbij capillairen en venen betrokken zijn, zoals het sturge-webersyndroom.⁵

De congenitale breinafwijkingen beschreven bij het PHACE-syndroom betreffen vooral malformaties van het cerebellum en de structuren in de achterste schedelgroeve. Dit varieert van het dandy-walkersyndroom tot focale dysplasie en/of hypoplasie van het

Tabel 1. Diagnostische criteria voor het PHACE-syndroom.⁴

Diagnostische criteria voor het PHACE-syndroom		
PHACE: - faciaal hemangioom > 5 cm in diameter plus 1 major criterium óf 2 minor criteria		
Mogelijke PHACE: - faciaal hemangioom > 5 cm in diameter plus 1 minor criterium; óf - hemangioom van de nek of het bovenlichaam plus 1 major criterium of 2 minor criteria; óf - 2 major criteria in afwezigheid van een hemangioom		
Orgaan systeem	Major criteria	Minor criteria
Cerebrovasculair	- Anomalieën van grote cerebrale arteriën - Persisterende arteria trigeminus	- Persisterende embryonale arteriën anders dan a. trigeminus - Intracranieel hemangioom
Breinstructuur	Achterste schedelgroeve anomalieën (b.v. dandy-walkercomplex, cerebellaire hypoplasie/dysplasie)	- Anomalieën in midline - Neuronale migratiestoornissen
Cardiovasculair	- Aortaboog anomalieën (o.a. coarctatie en hypoplasie) - Afwijkende oorsprong arteria subclavia ± vasculaire ring	- Ventrikelseptumdefect - Rechtszijdige aortaboog
Oculair	Anomalieën in het achterste segment (b.v. nervus opticus hypoplasie, vasculaire retina afwijkingen)	Anomalieën in het voorste segment (b.v. sclerocornea, cataract, coloboom)
Ventraal of midline	- Sternum defect - Supraumbilicale raphe	- Hypopituitarisme - Ectopische schildklier

cerebellum. Er zijn ook meerdere supratentoriële afwijkingen beschreven.⁴

De lijst van gevonden cardiale afwijkingen is lang, maar de meest voorkomende afwijking is coarctatie van de aorta (14,5% van de PHACE-patiënten). Het opsporen van deze afwijking is van groot belang omdat het levensbedreigend kan zijn bij ernstige obstructie van de bloedsomloop.⁴ De diagnose wordt gesteld met het maken van een elektrocardiogram en echocardiogram. Een ventrikelseptumdefect komt ook regelmatig voor (7,6%).

Naast cardiale en aortaboogafomalieën worden er arteriële afwijkingen aan de brachiocephale takken gevonden en tevens een significant hoger aantal rechtszijdige aortabogen dan in de algehele populatie.⁶

Oogafwijkingen zijn relatief zeldzaam. Ze bestaan vooral uit microphthalmia (abnormaal kleine ogen), nervus opticus hypoplasie en persisterende foetale vascularisatie in de retina.⁴ Naast deze bij PHACE-syndroom passende oogafwijkingen geeft een binnen de orbitaand gelegen hemangioom door druk op de oogbol en cornea onder andere risico op strabisme, amblyopie of astigmatisme.⁷

Er zijn verschillende ventrale ontwikkelingsstoornissen beschreven, waaronder een gekleefd sternum. De ernst kan variëren van een groeve in het sternum tot volledige splijting of afwezig zijn van het sternum. Er kunnen ook subtiele huidafwijkingen gezien worden in de midline zoals een dimple of een papel ter plaatse van het sternum. Er kan een supra-umbilicale abdominale raphe bestaan. Dit is een op een litteken gelijkend lijntje op de huid door het abnormaal aan elkaar groeien van de twee huidhelften tijdens de embryogenese. Ook ectopisch gelegen schildklierweefsel leidend tot hypothyreoïdie en endocriene dysfunctie van de hypofyse in de vorm van hypopituitarisme zijn beschreven ventrale ontwikkelingsstoornissen.⁴

In het consensusstatement worden aanbevelingen gedaan voor de minimale neurologische beeldvorming voor pasgeborenen met risico op het PHACE-syndroom. Deze zou moeten bestaan uit beeldvorming van de breinstructuren middels verschillende MRI-technieken en intracranieel en cervicale angiografie middels MRA. Bij de meeste patiënten met het PHACE-syndroom is het neurologisch onderzoek in hun vroegste jeugd niet afwijkend. Het wel of niet verrichten van een MRI/MRA-cerebrum om te screenen op aangeboren neurologische afwijkingen zou dan ook niet moeten afhangen van de aanwezigheid of afwezigheid van neurologische symptomen.⁴

Een MRI/MRA op deze leeftijd moet onder narcose gebeuren en is dus ingrijpend. Overleg met de kinderneuroloog over de noodzaak van een MRI/MRA-cerebrum bij pasgeborenen met risico op het PHACE-syndroom is daarom raadzaam.

In 2008 werd ontdekt dat propranolol, een niet selectieve β -blokker, versnelde involutie van een infantiel hemangioom induceert.⁸ Tegenwoordig is propranolol de behandeling van eerste keus bij problematisch prolifererende infantiele hemangiomen.⁹ Sinds de introductie van propranolol is er discussie geweest over het risico van gebruik bij het PHACE-syndroom. Voor het starten van propranolol bij PHACE-patiënten wordt een multidisciplinaire samenwerking met de kindercardioloog geadviseerd en ook met de kinderneuroloog indien de uitslag van de beeldvorming een verhoogd risico op een herseninfarct impliceert.¹⁰

Onze patiënte had een segmentaal faciaal infantiel hemangioom > 5 cm in diameter in combinatie met een dandy-walkermalformatie (major criterium) en dysplasie van de a. carotis interna (major criterium). Hiermee voldoet zij aan de diagnostische criteria voor het PHACE-syndroom.

Voor dermatologen is het van belang bij een groot faciaal segmentaal hemangioom een PHACE-syndroom uit te sluiten door te verwijzen naar een oogarts (oogonderzoek), cardioloog (echocardiogram en cardiale evaluatie) en neuroloog (zo nodig MRI/MRA hoofd en nek).

Ten slotte is het verstandig om bij een faciale segmentale 'atypische naevus flammeus' alert te blijven op eventuele (minimale) proliferatie en ouders goed te instrueren om bij toename in dikte een controleafspraak te maken. Dit om een infantiel hemangioom niet te missen en te voorkomen dat ouders pas terugkomen bij een dicht oog.

LITERATUUR

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. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006;140:975-86.
3. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010;126:e418-26.
4. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. PHACE Syndrome Research Conference Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009;124:1447-56.
5. Krings T, Geibprasert S, Luo CB, Bhattacharya JJ, Alvarez H, Lasjaunias P. Segmental neurovascular syndromes in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17:245-58.
6. Bronzetti G, Giardini A, Patrizi A, et al. 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;113:412-5.
7. Dubois J, Milot J, Jaeger BL, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: Is there a relation?

- onship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:614-19.
8. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
 9. Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome - clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatr* 2016;105:145-53.
 10. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131:128-40.

SAMENVATTING

Wij presenteren in deze casus een jong meisje met een groot segmentaal faciaal infantiel hemangioom en een combinatie van een dandy-walkermalformatie en dysplasie van de arteria carotis interna. Hiermee voldoet zij aan de criteria voor het PHACE-syndroom. Er is sprake van het PHACE-syndroom in geval van een groot (segmentaal faciaal) infantiel hemangioom gecombineerd met bepaalde breinanomalieën in de achterste schedelgroeve, arteriële cerebrale afwijkingen, cardiale afwijkingen, oogafwijkingen of ventrale ontwikkelingsstoornissen. Wij beschrijven het beloop van de casus en de meest belangrijke kenmerken van het syndroom.

TREFWOORDEN

PHACE-syndroom – PHACES syndroom – segmentaal hemangioom – infantiel hemangioom – neurocutane syndromen

SUMMARY

We present the case of a young girl with a large segmental facial infantile hemangioma and a combination of a Dandy-Walker malformation and dysplasia of the internal carotid artery. This meets the diagnostic criteria for PHACE syndrome. PHACE syndrome is defined by large (segmental facial) infantile hemangiomas associated with posterior fossa anomalies of the brain, arterial abnormalities, cardiac defects, eye anomalies and sternal defects. We describe the the most important features of this syndrome and report on the outcome of this case.

KEYWORDS

PHACE syndrome – PHACES syndrome – segmental hemangioma – infantile hemangioma – neurocutaneous syndrome

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
Geen