

PHACE(S)-syndroom: een neonatale diagnose om niet over het hoofd te zien

Manuelle De Moor¹,
Justine Pêtre²

1. Studente master 3 Geneeskunde
aan de Université Catholique de Louvain
2. Pediater, dienst dermatopediatrie,
afdeling Pediatrie,
Clinique CHC MontLegia, Liège



Manuelle De Moor

Infantiele hemangiomen zijn bij kinderen de vaakst voorkomende goedaardige tumoren van de weke delen. Meestal treden ze geïsoleerd op, maar in 2 à 3% van de gevallen kunnen ze gepaard gaan met andere afwijkingen in de context van een PHACE-syndroom (1). We presenteren hier het geval van een pasgeborene met een welomlijnd segmentair faciaal hemangioom, bij wie dankzij gedefinieerde tests onder andere een afwijking van de kleine hersenen en arteriële cerebrale dysplasieën met meer bepaald agenesie van de linker interne halslagader kon worden vastgesteld. Dit werk heeft tot doel pediaters en behandelende artsen die worden geconfronteerd met een zuigeling met een groot segmentair hemangioom alle nuttige informatie te verschaffen zodat ze de diagnose van PHACE-syndroom kunnen stellen. Die aandoening vereist een multidisciplinaire aanpak, een vroege behandeling en regelmatige controle om de mogelijke complicaties, in het bijzonder in de zich ontwikkelende hersenen van die kinderen, zo goed mogelijk te voorkomen.

INLEIDING

Het PHACE-syndroom is “een syndroom waarbij malformaties van de fossa posterior, capillaire hemangiomen, afwijkende anatomie van de hersenslagaderen, coarctatie van de aorta en andere malformaties van het hart en oogafwijkingen (eye) optreden. In bepaalde gevallen vertoont het sternumafwijkingen, en dan spreken we van PHACES-syndroom” (2). Vaak is het fenotype onvolledig.

Het syndroom werd voor het eerst beschreven in de literatuur in 1996. De kenmerkende hoofd- en bijcriteria zijn gepubliceerd in 2009 en aangepast in 2016. Ze zijn samengevat in tabellen 1 en 2 (1).

Tabel 1:

Categorieën van de diagnosecriteria van het PHACE-syndroom (1).

PHACE-syndroom	Aanwezigheid van een segmentair hemangioom van meer dan 5cm in het gezicht, op de schedelhuid of in de cervicale zone, in combinatie met één hoofdcriterium of twee bijcriteria
Mogelijk PHACE-syndroom	Aanwezigheid van een infantiel hemangioom in combinatie met een bijcriterium

Het initiële klinische beeld is typisch en omvat in de eerste plaats een **segmentair hemangioom van meer dan 5cm, teleangiëctatisch**, dat ter hoogte van het gezicht, de nek, de thorax of de schedelhuid kan voorkomen. Dit dermatologisch symptoom moet een alarmbel doen afgaan bij de pediater of de behandelend arts die de zuigeling de eerste dagen/weken van zijn leven behandelt, want dit is een eerste indicatie om het PHACE-syndroom op te sporen.

De diagnostische tests omvatten **drie essentiële onderzoeken**: een MRI van de hersenen, een echografie van het hart en van de grote bloedvaten en een uitgebreid oogonderzoek (1). Een multidisciplinaire behandeling en follow-up zijn **onontbeerlijk** om eventuele complicaties te voorkomen. Infantiele hemangiomen nemen van nature af binnen 4 à 6 jaar (3). Er bestaat echter een behandeling die de groei kan stoppen en het regressieproces kan versnellen, namelijk propranolol (Hemangiol®), een niet-cardioselectieve bètablokker. Die behandeling mag enkel worden voorgesteld bij een levens- of functiebedreigend risico, risico op ernstige esthetische schade of op ulceratie (Tabel 3) (4). Er is onlangs een nieuwe tool, **IHRoS, Infantile**

Tabel 2:

Hoofd- en bijcriteria van het PHACE-syndroom (1).

Systeem	Hoofdcriteria	Bijcriteria
Hersenen (vasculair)	Afwijkingen van de grote hersenbloedvaten: - Arteriële dysplasie, stenose of occlusie - Afwezig of hypoplasie - Abnormale oorsprong - Persisterende arteria trigemina - Sacculaire aneurysma's	Persisterende embryonale slagaders: - Arteria intersegmentalis proatlantica - Arteria hypoglossica primitiva - Arteria ophtalmica primitiva
Hersenen (structureel)	Afwijking van de fossa posterior: - Dandy-walkersyndroom - Unilaterale/bilaterale hypoplasie/dysplasie van de kleine hersenen	Extra-axiaal letsel compatibel met een intracraniaal hemangioom
Cardiovasculair	Afwijking van de aortaboog: - Coarctatie van de aorta - Aneurysma - Abnormale oorsprong van de arteria subclavia met of zonder vasculaire ring	Ventriculairseptumdefect: - Rechter aortaboog (dubbele aortaboog)
Ogen	Afwijkingen van het achterste segment: - Persisterende foetale vascularisatie - Vaatafwijkingen van het netvlies - Afwijkingen van de oogzenuwkop van het type <i>morning glory</i> - Hypoplasie van de oogzenuw - Peripapillair coloboom-stafyloom	Wijziging van het voorste segment: - Scleroftalmie - Cataract - Coloboom - Microftalmie
Mediane lijn	Misvormingen van het sternum - Gespleten sternum – Sternumdefecten - Supra-umbilicale middengroef	Hypopituitarisme: - Ectopische schildklier

Hemangioma Referral Score, ontwikkeld om pediaters en behandelende artsen snel te helpen uitmaken welke patiënten ze moeten doorverwijzen voor behandeling (**Figuur 1**) (5).

Bij het PHACE-syndroom beperkt een vroege behandeling de esthetische schade en de risico's als gevolg van de aanwezigheid van infantiele hemangiomen op andere plaatsen (oogkas, larynx, hersenvliezen, hersenhelften enz.).

We presenteren hier het geval van een pasgeborene met een segmentair hemangioom van de rechterhersenelft bij wie aan de hand van tests de diagnose van PHACE-syndroom kon worden gesteld.

KLINISCHE WAARNEMINGEN

Ons patiëntje is de jongste van 3 gezonde broertjes. Het is een gemiddelde zuigeling die 3,400kg weegt, 51,5cm groot is en een schedelomtrek van 35,5cm heeft.

De zwangerschap kwam tot stand dankzij ovariële stimulatie met clomifeencitraat en ging gepaard met verschillende episodes van bloedingen als gevolg van een retroplacentair hematoom. Er werd met spoed een keizersnede uitgevoerd omdat er een cervicale massa werd ontdekt (die later een kwaadaardige tumor bleek te zijn). Daarom werden er pediaters bij geroepen om de pasgeborene te beoordelen.

Bij het algemene klinische onderzoek bleek de patiënt ter hoogte van de thorax, het abdomen en de rug zones te vertonen die werden beschreven als **gedepigmenteerd**. Er werd

Tabel 3:

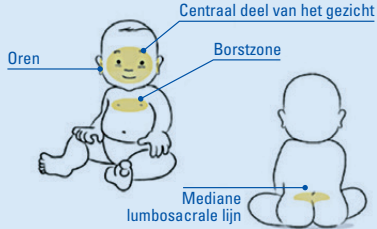
Belangrijkste indicaties voor behandeling van infantiele hemangiomen (3).

Levensbedreigend risico (zeldzaam)
- Subglottisch hemangioom - Omvangrijk hemangioom: risico op hartfalen (hepatisch hemangioom) - Cerebraal of medullair hemangioom (risico op compressie) - Digestief hemangioom (bloedingen)
Functioneelbedreigend risico
- Hemangioom van de oogkas of het ooglid: risico op amblyopie - Hemangioom van de gehoorgang - Hemangioom van de lippen - Hemangioom van de neus - Hemangioom van de perineale zone in de buurt van een lichaamsopening
Pijnlijk geïncereerd hemangioom
Hemangioom met risico op esthetische schade
- Omvangrijk hemangioom in het gezicht - Nodulair hemangioom van de neus, de lippen of de oogleden - Mamillair hemangioom bij meisjes

ook een licht zichtbare **geografische zone** in de rechterhersenelft genoteerd. Voor de rest bracht het klinische onderzoek geen enkele afwijking van de organen of het skelet aan het licht. De vitale parameters lagen allemaal binnen de normale grenzen. Naar aanleiding van die waarnemingen werd een dermatopediatrisch advies gevraagd. 36 uur later werd de zone ter hoogte van het gezicht beschreven als erythmateus, welomlijnd en

Figuur 1:

IHReS-score (5).

Stap 1				
Complicaties of potentieel risico op complicatie (ulceratie, visuele schade, moeilijkheden om te eten, stridor)	☐ JA	☐ NEE		
Aantasting van het centrale deel van het gezicht en/of van de oren	☐ JA	☐ NEE		
Aantasting van de borstzone (bij meisjes)	☐ JA	☐ NEE		
Aantasting van de mediane lumbosacrale zone	☐ JA	☐ NEE		
Grootte ≥ 4 cm (focaal of segmentair)	☐ JA	☐ NEE		
Aantal hemangiomen ≥ 5	☐ JA	☐ NEE		

Alleen nee geantwoord? → Stap 2				
Parameters	Items			Score Houd enkel rekening met de hoogste score van elke parameter
Plaats van het hemangioom	In het gezicht, maar niet in de eerder vermelde zones	☐ JA ☐ NEE	Indien ja: 3 punten (indien nee: 0 punten)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
	Nek, hoofdhuid of zone van perineum-billetjes (onder de luier)	☐ JA ☐ NEE	Indien ja: 2 punten (indien nee: 0 punten)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
Grootte van het grootste hemangioom	≥ 1 cm in het gezicht, maar niet in de eerder vermelde zones	☐ JA ☐ NEE	Indien ja: 3 punten (indien nee: 0 punten)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
	2-4 cm op een lichaamsdeel dat nog niet eerder werd vermeld	☐ JA ☐ NEE	Indien ja: 2 punten (indien nee: 0 punten)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
Leeftijd van het kind en groei van het hemangioom	De zuigeling is jonger dan 2 maanden	☐ JA ☐ NEE	Indien ja: 3 punten (indien nee: 0 punten)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
	De zuigeling is ≥ 2 en ≤ 4 maanden, met een hemangioom dat de 2 laatste weken duidelijk is gegroeid	☐ JA ☐ NEE	Indien ja: 2 punten (indien nee: 0 punten)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
TOTAAL				

teleangiëctatisch. Het betreft hoogstwaarschijnlijk een infantiel segmentair hemangioom, dat de segmentatiezones S1 en S2 volgt volgens de topografische classificatie van de segmentaire faciale vormen (Figuur 2).

De 'gedepigmenteerde' vlekken op de romp zijn zeker zones met vasonconstrictie, voorlopers van infantiel hemangioom of 'anemische hamartomen'.

Wegens de topografie van dit hemangioom wordt er een onderzoek gevraagd met een transfontanellaire echografie, een **echografie van het hart**, een echografie van de buik, een **MRI van de hersenen** en een **oogonderzoek**. Al die onderzoeken blijken negatief, behalve de MRI, die verschillende malformaties aantoonst, namelijk (Figuur 3):

- **asymmetrie van de cerebellumhelften** ten nadele van de rechterhelft, dysmorf aspect van de vermis, aanwezigheid van een cyste die de vermis lichtjes omhoogduwt met opening van de V4 naar achteren;
- op supratentorieel niveau is er een lichte asymmetrie in de ontwikkeling van de hersenen ten nadele van de rechterhelft;
- hypoplasie van de primitieve linkerhalsslagader, **geen bewijs van uiting van de linkerhalsslagader**, meer bepaald ter hoogte van het distale en intracraniale cervicale segment;

grote en grillige interne rechterhalsslagader. De rechter arteria communicans anterior vertoont hypertrofie;

- de posterieure rechterhersenslagader is grillig en enigszins vergroot. De **vascularisatie van de linkerhersenslagader vertoont achterstand** ten opzichte van de rechterkant en verloopt via de arteria communicans anterior en de polygoon van Willis;
- ontwikkeling van een **perioculair angioom** vooraan en lateraal rechts.

Het is naar aanleiding van dat laatste aanvullende onderzoek dat de diagnose van **PHACE-syndroom** werd gesteld.

We wijzen erop dat de patiënt enkele dagen voor de MRI één nacht werd opgenomen in het ziekenhuis wegens stridor in combinatie met blokkering van de ademhaling die voor lichte malaise zorgden, meer bepaald tijdens de voeding.

Naar aanleiding daarvan werd een **echografie van de nek** uitgevoerd om hemangiomen op glottisch en infraglottisch niveau op te sporen, maar met een negatief resultaat. Er werd eveneens een kno-onderzoek gevraagd, dat geen enkele afwijking aantoonde.

Na de diagnose werd begonnen met een behandeling met propranolol volgens dit schema:

Figuur 2:

Hemangioom voor behandeling, aantasting van het oog.



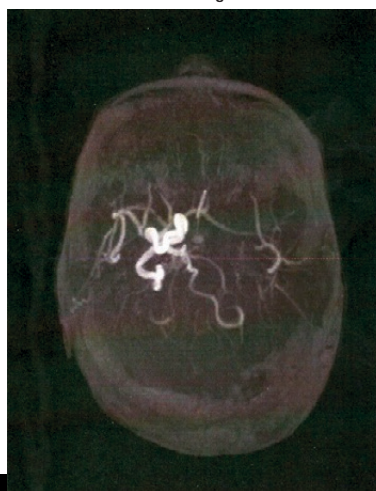
Figuur 4:

Hemangioom na 2 maanden behandeling.



Figuur 3:

MRI van de hersenen waarop agenesie van de interne linkerhalsslagader te zien is.



0,5mg/kg/dag gedurende een week, vervolgens 1mg/kg/dag gedurende een week, om te komen tot een einddosis van 1,5mg/kg/dag. Met die dosis verkleinde het hemangioom snel (**Figuur 4**).

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

We hebben hier het geval van een pasgeborene met een segmentair hemangioom van de rechterhersen helft gepresenteerd. Wegens de topografie werd een onderzoek uitgevoerd dat een echografie van het hart en van de grote bloedvaten, een oogonderzoek en een MRI van de hersenen omvatte en waarmee het vermoeden van PHACE-syndroom kon worden bevestigd.

Infantiel hemangioom is de vaakst voorkomende goedaardige tumor bij kinderen en treft **5 à 10%** van de zuigelingen jonger dan 1 jaar, alle lichaamsdelen beschouwd. Slechts **2-3%** daarvan gaat gepaard met andere afwijkingen in het kader van een PHACE-syndroom. Daarbij gaat het meestal **om een teleangiëctatisch, faciaal, groot en segmentair hemangioom van > 5cm**, dat velomlijnd is en gesegmenteerd in 4 gezichtszones, zoals het geval was bij onze patiënt (**Figuur 5**). Als die topografie beschreven wordt, bedraagt het risico op een PHACE-syndroom **20 à 31%**. Momenteel is de

Figuur 5:

Segmentatie S1-S4 van het PHACE-syndroom, voorgesteld door Haggstrom et al. (6).



prevalentie **1 geval per 1.000.000** en zijn er slechts 300 gevallen beschreven in de literatuur (1) (2).

De ernst van dit syndroom loopt uiteen en het fenotype is vaak onvolledig. Sommige topografieën van die hemangiomen zijn ook levensbedreigend, meer bepaald als ze voorkomen in de luchtwegen. Die kinderen lopen risico op ernstige neurologische complicaties zoals een **transiënte ischemische**

aanval/cerebrovasculair accident, meer bepaald in het geval van een moyamoyasyndroom*.

Die worden vaak ontdekt naar aanleiding van **hoofdpijn**, die optreedt bij meer dan de helft van de patiënten die oud genoeg zijn om ze te beschrijven (62,7% in de studie van Yu et al.), in combinatie met migrainesymptomen zoals misselijkheid, braken, fotofobie en fonofobie (8).

Er zijn een aantal gevallen van doofheid vastgesteld - maar het juiste aantal is moeilijk te bepalen - bij patiënten met een PHACE-syndroom bij wie de topografie van het faciale hemangioom meestal één of beide oren omvatte en op de MRI te zien was dat de afwijkingen ipsilateraal voorkwamen. Er wordt dus gesuggereerd dat er bij kinderen met een dergelijk hemangioom een grondiger gehooronderzoek uitgevoerd dient te worden, temeer omdat tests om aangeboren doofheid op te sporen vaak normaal zijn bij die kinderen (1, 9). De andere bekende associaties zijn samengevat in **tabel 2**.

De **etiologie** is op dit ogenblik **niet bekend**. Onderzoek hiernaar is nog altijd lopend, zowel op genetisch als omgevingsgerelateerd vlak. In een Amerikaanse studie uit 2016 bij 218 patiënten met het PHACE-syndroom stelden de onderzoekers verschillende risicofactoren vast, waarvan vrouwelijk geslacht en hypoxie gedurende de zwangerschap of bevalling de belangrijkste zijn (10). In ons geval gaat het om een mannelijke patiënt. Chronische hypoxie als gevolg van een retroplacentair hematoom vormt een mogelijke risicofactor. De fertiliteitsbehandeling met clomifeencitraat lijkt echter geen factor te zijn die dit type syndroom in de hand werkt (10).

De **behandeling** van infantiele hemangiomen met een **niet-cardioselectieve bètablokker** rust op een toevallige ontdekking in 2008 door Léauté-Labrèze, et al. (11). We weten dat hemangiomen snel groeien tot 3 maanden, soms tot 1 jaar, en daarna veel trager verkleinen tot soms de leeftijd van 7 jaar (3). Zoals al beschreven, hangt de beslissing over de behandeling af van bepaalde criteria, waarin het PHACE-syndroom altijd een rol

speelt. De behandeling met propranolol veroorzaakt vooral de volgende bijwerkingen: arteriële hypotensie, bradycardie, bronchospasmen of ook nog hypoglykemie. Een nauwe monitoring bij de start van de behandeling is dus aangewezen (4, 12).

Bij het PHACE-syndroom wordt de dosis echter doorgaans **gehalveerd** (0,5mg/kg/dag tot 1,5mg/kg/dag in plaats van 2-3mg/kg/dag), opgesplitst in veeleer 3 à 4 dan in 2 doses, niet alleen om te grote bloeddrukschommelingen, maar ook de complicaties die daaruit kunnen voortvloeien, meer bepaald een cerebrovasculair accident, te vermijden. Bij die patiënten is het bijgevolg onontbeerlijk om het advies van een neuroloog en een cardioloog in te winnen vooraleer te starten met de behandeling (13). In ons geval is het faciale hemangioom snel gunstig geëvolueerd met de behandeling.

Er bestaan geen aanbevelingen over de timing van de controleonderzoeken en -bezoeken, die gebeuren naargelang de klinische toestand van de kinderen of hun eventuele symptomen (1).

Tot besluit heeft de presentatie van dit klinische geval tot doel pediaters en behandelende artsen bewust te maken zodat ze snel pasgeborenen met een segmentair hemangioom van meer dan 5cm, en bij wie het nodig is om te screenen op het PHACE-syndroom kunnen herkennen. Het is essentieel dat dat snel gebeurt, want het syndroom houdt een groot levensbedreigend risico in omwille van de mogelijke complicaties en vereist een snelle opstart van een behandeling met propranolol en een nauwe follow-up. ■

* Chronische occlusieve cerebrovasculaire aandoening, gekenmerkt door progressieve occlusie van de uiteinden van de interne halslagaders en een abnormaal arterieel netwerk aan de hersenbasis (7).

Werk uitgevoerd in het kader
van de master 3.



Referenties

1. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP, Gontijo B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol* 2018;93(3):405-11.
2. Alvarez H, Lasjaunias P. Syndrome PHACE [Internet]. Orpha.net. 2007 [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=42775.
3. Lou Y, Peng WJ, Cao Y, Cao DS, Xie J, Li HH. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(1):44-57.
4. Labrèze C. DIU de Dermatologie Pédiatrique des Universités de Nice et de Nantes, sous l'égide de la SFDP. Hémangiome infantile. Unité de Dermatologie Pédiatrique, Hôpital Pellegrin, CHU. p21-24.
5. Fabre P. Infantile Hemangioma Referral Score [Internet]. 2019 [cité 23 avril 2020]. Disponible sur: <https://www.ihscoring.com/be/>
6. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;117:698-703.
7. Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of moyamoya disease: international standard and regional differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55(3):189-93.
8. Yu J, Siegel DH, Drolet BA, et al. Prevalence and clinical characteristics of headaches in PHACE syndrome. *J Child Neurol* 2016;31(4):468-73.
9. Mamlouk MD, Zimmerman B, Mathes EF, Rosbe KW. Hearing loss in PHACE syndrome: clinical and radiologic findings. *Childs Nerv Syst* 2018;34(9):1717-24.
10. Wan J, Steiner J, Baselga E, et al. Prenatal risk factors for PHACE syndrome: a study using the PHACE syndrome International Clinical Registry and Genetic Repository. *J Pediatr* 2017;190:275-9.
11. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
12. Winter PR, Inteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome - clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatr* 2016;105(2):145-53.
13. Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):71-89.