



VIII SISAV International Congress

Vascular anomalies: update on diagnostic and therapeutic approach

Roma

9-11 Settembre 2021

Auditorium Valerio Nobili

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

(sede di S. Paolo)

Viale Ferdinando Baldelli, 38

CORSI PRECONGRESSUALI

Giovedì 9 Settembre 2021

Immagine per gentile concessione della Fabbrica di San Pietro in Vaticano



Sindrome PHACE

Dott. Paola COPPO

DERMATOLOGIA

SSVD CHIRURGIA PLASTICA PEDIATRICA

PRESIDIO OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA

AZIENDA OSPEDALIERO- UNIVERSITARIA CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO

Sindrome PHACE

- P** Posterior fossa brain malformations
- H** Hemangiomas
- A** Arterial cerebrovascular anomalies
- C** Cardiovascular anomalies
- E** Eye anomalies
- S** Sternal clefting and supraumbilical abdominal raphe and ventral developmental defects



X – linked ?

OMIM 606519

Sindrome PHACE

PHACE Syndrome

The Association of Posterior Fossa Brain Malformations, Hemangiomas, Arterial Anomalies, Coarctation of the Aorta and Cardiac Defects, and Eye Abnormalities

Ilona J. Frieden, MD; Vail Reese, MD; Debra Cohen, MD

□ Author Affiliations

Arch Dermatol. 1996;132(3):307-311. doi:10.1001/archderm.1996.03890270083012

Frieden *et al.* *Arch Dermatol* 1996; 132: 307

Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome

AUTHORS: Denise Metry, MD,^a Geoffrey Heyer, MD,^b Christopher Hess, MD,^c Maria Garzon, MD,^d Anita Haggstrom, MD,^e Peter Frommelt, MD,^f Denise Adams, MD,^g Dawn Siegel, MD,^h Karla Hall, BS,ⁱ Julie Powell, MD,^j Ilona Frieden, MD,^{k,l} and Beth Drolet, MD^m

abstract

OBJECTIVES: A subgroup of patients with infantile hemangiomas have associated structural anomalies of the brain, cerebral vasculature,

PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations

Maria C. Garzon, MD^{1,*}, Leon G. Epstein, MD², Geoffrey L. Heyer, MD^{3,*}, Peter C. Frommelt, MD⁴,
B. Orbach, MD, PhD^{5,*}, Adriane L. Baylis, PhD^{6,†}, Francine Blei, MD⁷, Patricia E. Burrows, MD⁸, Sarah L. Chamlin, MD,
H. Chun, MD¹⁰, Christopher P. Hess, MD, PhD^{11,*}, Shawna Joachim, BS^{12,†}, Katherine Johnson, DO¹³, Wendy Kim, DO¹,
Rilyn G. Liang, MD¹⁵, Mohit Maheshwari, MD⁸, Garrett N. McCoy, BS¹², Denise W. Metry, MD¹⁶, Priya A. Monrad, MD¹⁷,
Elena Pope, MD^{18,*}, Julie Powell, MD¹⁹, Tor A. Shwayder, MD¹³, Dawn H. Siegel, MD^{12,†}, Megha M. Tollefson, MD²⁰,
Sudhakar Vadivelu, DO²¹, Sean M. Lew, MD²², Ilona J. Frieden, MD^{23,*}, and Beth A. Drolet, MD^{24,*}

CONSENSO MULTIDISCIPLINARE: raccomandazioni per screening dei neonati a rischio, tempistica per la sorveglianza sanitaria e cura dei pazienti accertati

Metry *et al.* *Pediatrics* 2009; 124: 1447

Garzon *et al.* *J Pediatr* 2016; 178:24

Sindrome PHACE

JAMA Dermatology | Original Investigation

Association of Demographic Factors and Infantile Hemangioma Characteristics With Risk of PHACE Syndrome

Colleen H. Cotton, MD; Jusleen Ahluwalia, MD; Daniel Balkin, MD, PhD; Ilona J. Frieden, MD; Anita N. Haggstrom, MD; Leslie A. Castelo-Soccio, MD, PhD; Carmen Liy-Wong, MD; Elena Pope, MD, MSc; Jack E. Steiner, MD; Dawn H. Siegel, MD; Esteban Fernandez-Faith, MD; Kimberly D. Morel, MD; Christine T. Lauren, MD; Maria C. Garzon, MD; Anthony J. Mancini, MD; Sarah L. Chamlin, MD; Megha M. Tollefson, MD; Marilyn G. Liang, MD; Sophia Delano, MD; Sharon A. Glick, MD; Marcia Hogeling, MD; Victoria R. Barrio, MD; and the PHACE Retrospective Study Group

Studio multicentrico retrospettivo

238 pz con EI di viso, capo, collo sottoposti a screening per S. PHACE

106 (44,5%) presentavano criteri per diagnosi certa o possibile PHACE

77,3% femmine

Fenotipo più comune EI in placca

Neonati prevalentemente a termine

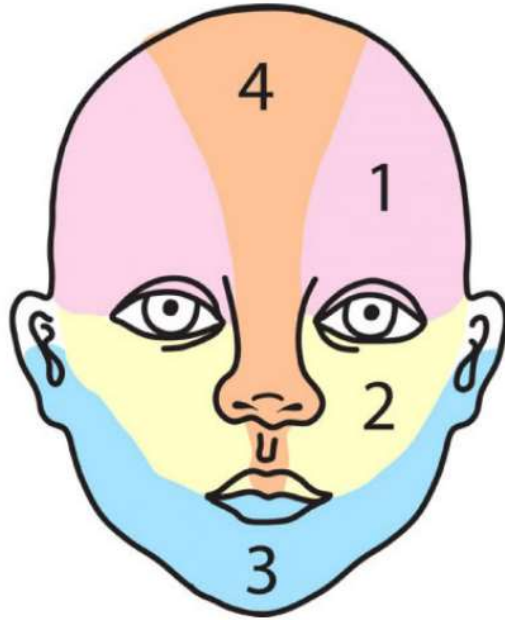
Neonati con peso adeguato ad età gestazionale

Non gemellarità

Madri attempate

Prevalentemente bianchi 'non ispanici'....

FENOTIPI



S1 FRONTOTEMPORALE

Rischio aumentato di coinvolgimento oculare e cerebrovascolare

Fenotipo più frequente



S4 FRONTONASALE

Rischio aumentato di coinvolgimento oculare e cerebrovascolare

Haggstrom et al
www.interscience.wiley.com

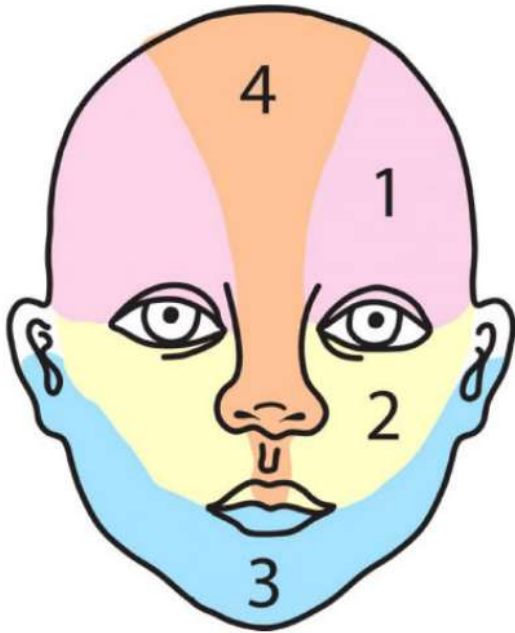
Il rischio di PHACE è > se

- EI ha dimensioni >22- 25 cm²
- Più segmenti sono coinvolti
- Bilateralità

31% sindromico (3)

1. Colleen *et al.* JAMA Dermatol 2021; June Published online
2. Garzon *et al.* J Pediatr 2016; 178:24
3. Haggstrom *et al.* Pediatrics 2010;126:418
4. Metry et al Am J Med Gen 2006; 140:975

FENOTIPI



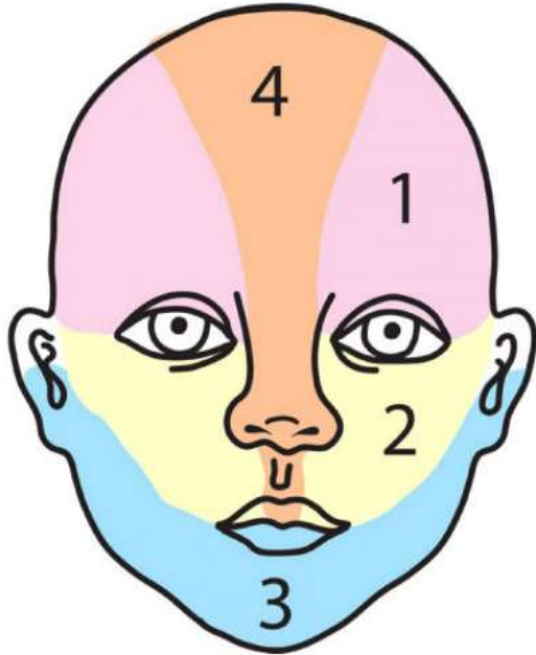
Haggstrom et al
www.interscience.wiley.com

Garzon et al. J Pediatr 2016; 178:24
Haggstrom et al. Pediatrics 2006;117:698
Metry et al Am J Med Gen 2006; 140°:975

S3 MANDIBOLARE
Rischio aumentato di
coinvolgimento vie aeree,
anomalie cardiache e sternali

- Il rischi di PHACE è > se
- Più segmenti sono coinvolti
 - Bilateralità

FENOTIPI



S2 MASCELLARE
Rischio ridotto di S. PHACE

Haggstrom et al
www.interscience.wiley.com

Colleen *et al.* JAMA Dermatol 2021; June
Garzon *et al.* J Pediatr 2016; 178:24
Haggstrom *et al.* Pediatrics 2006;117:698
Metry et al Am J Med Gen 2006; 140°:975

FENOTIPI IHMAG



ORIGINAL ARTICLE

WILEY Pediatric Dermatology

Infantile hemangioma with minimal or arrested growth as the skin manifestation of PHACE syndrome

Marta Valdivielso-Ramos MD¹ | Antonio Torrelo PhD² | Ana Martin-Santiago MD³ |
Minia Campos PhD⁴ | Elena Conde PhD¹ | Pablo de la Cueva PhD¹ |
Juan Carlos Lopez-Gutierrez PhD⁵

Raro riscontro (IHMAG proliferazione <25% della superficie a 2 mesi)
Palpebre e labbro sup sedi più frequenti di proliferazione ed ulcerazione
Più frequentemente S1 e S2
Le condizioni sindromiche sono le stesse degli EI proliferativi
Anomalie arteriose cervicali e cerebrali comune 72%



IMPORTANTE la diagnosi precoce di tali lesioni possibili spia di PHACE
DD da MC è difficile nelle prime settimane di vita
ISPEZIONARE IL CAVO ORALE
SEMBRA ASSOCIATO A FENOTIPO PIU' SEVERO (2)

1. Valdivielso- Ramos et al. 2018;35:622 (retrospettivo multicentrico spagnolo 11pz)
2. Metry et al Ped Dermatol 2009;26:381
3. Garzon et al. J Pediatr 2016; 178:24

Anomalie cerebrovascolari arteriose

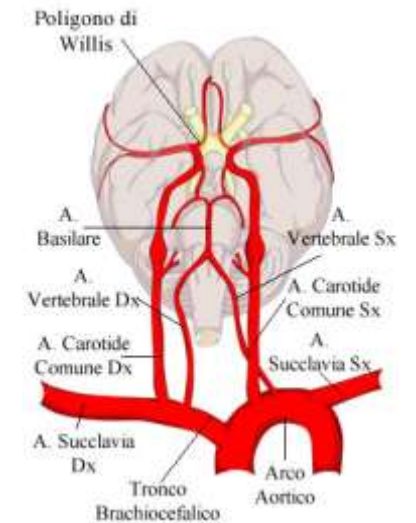
CRITERI MAGGIORI

Anomalie delle arterie cerebrali
maggiori (carotide interna,
cerebrale media, anteriore,
posteriore, S vertebrobasilare)
agenesia, displasia, ipoplasia,
anomali origine e/o decorso
Stenosi vasi cerebrali

(91%)

CRITERI MINORI

Aneurismi di qualsiasi arteria
cerebrale



RISCHIO DI STROKE

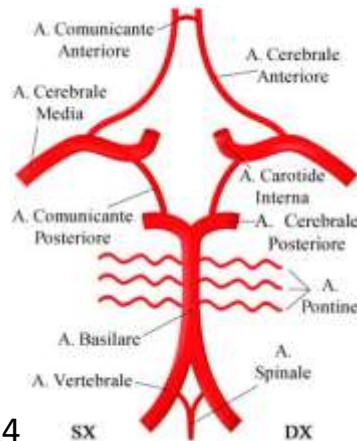
Associazione di circolo del Willis incompleto + anomalie dell'arco aortico

Esatta incidenza sconosciuta

Episodi critici

Emiparesi

Esordio > = 13,6- 14 mesi



ELEVATO

Stenosi >75% o occlusione di vasi arteriosi cerebrali principali tali da impedire un compenso emodinamico con circolo del Willis

Stenosi arteriose multiple con anomalie di flusso che riducono perfusione cerebrale

Imaging cerebrale suggestivo per ischemia cronica o silente

Follow up neurologico in centro di riferimento

RM a 6 mesi ed ad 1 anno

Valutare profilassi con Aspirina 4-5mg/kg/die

INTERMEDIO

Disgenesie non stenotiche o ectasiche arteriose prossimali rispetto al circolo del Willis che da compenso emodinamico

Rivalutazione strumentale quando non sia più necessarie sedazione o in caso di comparsa di nuova sintomatologia
Counseling con la famiglia sul rischio futuro

BASSO

Anomalie arteriose riscontrate nella popolazione generale prive o con minimo impatto clinico (arterie embrionarie, anomalo decorso)

Esami da ripetere se comparsa di nuova sintomatologia

Anomalie strutturali cerebrali

CRITERI MAGGIORI

Anomalie fossa cranica posteriore
Ipoplasia cerebellare
Atrofia disgenesia del verme

(41%)

CRITERI MINORI

Anomalie cerebrali della linea
mediana
Malformazioni dello sviluppo
corticale (pachigiria, polimicrogria
ecc)

Hess et al Am J Neuroradiol 2010;31:1980
Haggstrom et al Pediatrics 2010; 126: e418
Garzon *et al.* J Pediatr 2016; 178:24

Anomalie cardiovascolari

CRITERI MAGGIORI

Anomalie dell'arco aortico
Coartazione (19- 30%) spesso di un lungo
segmento
Displasia
Aneurisma
Anomala origine della succlavia sx (21%)

(67%) 1
(41%) 2

CRITERI MINORI

Difetti del setto interventricolare
Arco aortico destro
Anomalie del sistema venoso

1.Haggstrom et al Pediatrics 2010; 126: e418

2. Bayer et al Am J Cardiol 2013;112:1948

3.Garzon *et al.* J Pediatr 2016; 178:24



Anomalie oculari

CRITERI MAGGIORI

Anomalie del segmento posteriore
Persistenza di vascolarizzazione fetale
Anomalie vascolari retiniche
Aspetto “Morning Glory”
Ipoplasi del nervo ottico

(7-10%)

CRITERI MINORI

Anomalia del segmento anteriore
Microftalmia
Sclerocornea
Coloboma
Cataratta

Samuelov *et al* J Pediatr 2019; 204: 214

Haggstrom *et al* Pediatrics 2010; 126: e418

Garzon *et al*. J Pediatr 2016; 178:24

Anomalie della linea mediana

CRITERI MAGGIORI

Difetti sternali
Pits sternali
Cleft sternali
Rafe sovraombelicale

(?%)

CRITERI MINORI

Tiroide ectopica
Amartomi mediani

Haggstrom et al Pediatrics 2010; 126: e418

Garzon et al. J Pediatr 2016; 178:24



DIAGNOSI



Sindrome PHACE certa

Emangioma >5 cm del capo e cuoio capelluto + 1 criterio maggiore o 2 criteri minori	Emangioma del collo, prossimale del tronco o degli arti superiori + 2 criteri maggiori
--	---

Sindrome PHACE possibile

Emangioma >5 cm del capo e cuoio capelluto + 1 criterio minore	Emangioma del collo, prossimale del tronco o degli arti superiori + 1 criterio maggiore o 2 criteri minori
NON Emangioma + 2 criteri maggiori	

COMORBIDITA' A LUNGO TERMINE

CEFALEA

Più frequente

Ad esordio precoce (49 mesi)

Da escludere cause secondarie: vasculopatia e stroke

Raccomandato neuroimaging

**CONTROINDICATA TERAPIA CON VASOCOSTRITTORI se
documentata vasculopatia arteriosa
con triptano, diidroergotamina, ergotamina tartrato**

COMORBIDITA' A LUNGO TERMINE

SINTOMI ORL

IMPORTANTE DIAGNOSI PRECOCE

- SORDITA' NEUROSENSORIALE omolaterale ad EI che coinvolge VIII n cranico
 - IPOACUSIA CONDUTTIVA da compressione della tuba o MT
- Follow up audiologico se EI in S1 e S3 (raro S2)

- DISFAGIA secondaria
- ANOMALIE DEL LINGUAGGIO

Frequenti se anomalie FCP, EI in S3

Valutazione logopedica entro i 24 mesi o precoce se disturbo dello svezzamento

Martin *et al.* *Pediatr Dermatol* 2015;32:64

Garzon *et al.* *J Pediatr* 2016; 178:24

Duffy *et al.* *Arch Dermatol* 2010;146:1391

COMORBIDITA' A LUNGO TERMINE

SINTOMI ENDOCRINOLOGICI

IMPORTANTE DIAGNOSI PRECOCE

- IPOTIROIDISMO da anomalie ipotalamiche, disgenesie tiroidee, ectopie Congenito ma anche ad esordio tardivo. Utile follow up
- IPOPITUITARISMO: ipogonadismo ipogodanotropo, insufficienza surrenalica
Utile monitoraggio auxologico, glicemico

COMORBIDITA' A LUNGO TERMINE

SINTOMI ODONTOIATRICI

- IPOPLASIA DELLO SMALTO (28% tutti con IH intraorali, anomala colorazione)
- Rischio di carie multiple
- Anomalie delle radici dei molari (anche non sede di emangioma)

Raccomandato follow up odontoiatrico dai 12 mesi e panoramica prima della permuta

Youssef et al. *Pediatr Dermatol* 2019; 36:505

Garzon *et al. J Pediatr* 2016; 178:24

Hartemink et al. *Int J Pediatr Otorhinolaringol* 2009; 73:181

NON LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO S PHACE

VALUTAZIONE PRETRATTAMENTO

Counseling se IH a grave rischio funzionale
o di vita

- Vis Cardio + Ecocardiogramma
- RM ed angioRM encefalo

TRATTAMENTO

Olsen *et al.* JAMA Dermatol 2020; 156(2): 186
Garzon *et al.* J Pediatr 2016; 178:24
Siegel *et al.* Stroke 2012; 43:1672
Metry *et al.* Pediatr Dermatol 2013; 30:71

PROPRANOLOLO

- Dosaggio <2 (0,8-1,8)mg/kg/die
- Adeguamento terapeutico più lento
- Dosaggio suddiviso in 3 somministrazioni giornaliere per ridurre fluttuazioni pressorie
- Controverso l'utilizzo in pz con alto rischio di stroke (steroidi, VCR, LASER)

JAMA Dermatology | Brief Report

Evaluating the Safety of Oral Propranolol Therapy in Patients With PHACE Syndrome

Gerilyn M. Olsen, BA; Leanna M. Hansen, BS; Nicole S. Stefanko, MD; Erin Mathes, MD; Katherine B. Puttgen, MD; Megha M. Tollefson, MD; Christine Lauren, MD; Anthony J. Mancini, MD; Catherine C. McCuaig, MD; Ilona J. Frieden, MD; Denise Adams, MD; Eulalia Baselga, MD; Sarah Chamlin, MD; Deepti Gupta, MD; Peter Frommelt, MD; Maria C. Garzon, MD; Kimberly Horii, MD; Justyna Klajn, MS; Mohit Maheshwari, MD; Brandon Newell, MD; Henry L. Nguyen, MD; Amy Nopper, MD; Julie Powell, MD; Dawn H. Siegel, MD; Beth A. Drolet, MD

Olsen *et al.* JAMA Dermatol 2020; 156(2): 186

Studio multicentrico retrospettivo

- 76 pz con EI di viso, capo, collo con diagnosi di S. PHACE (59 femmine, 17 maschi)
- Dosaggio 0,3mg/kg/prodose o più
- Età media di inizio terapia 56 gg
- 16% pz ad alto rischio di stroke, 43% a rischio intermedio
- 82% pz con anomalie arteriose cervicali e cerebrali
- 21% pz con anomalie dell'arco aortico
- 66% pz inizio della terapia in regime di ricovero

NESSUN RISCONTRO DI EFFETTO AVVERSO GRAVE

- 38,2% riscontro di effetti comuni (grado 1) di disturbo del sonno, sintomi minori respiratori e gastrointestinali
- Non significative differenze rispetto a 726 pz in terapia per EI non sindromici

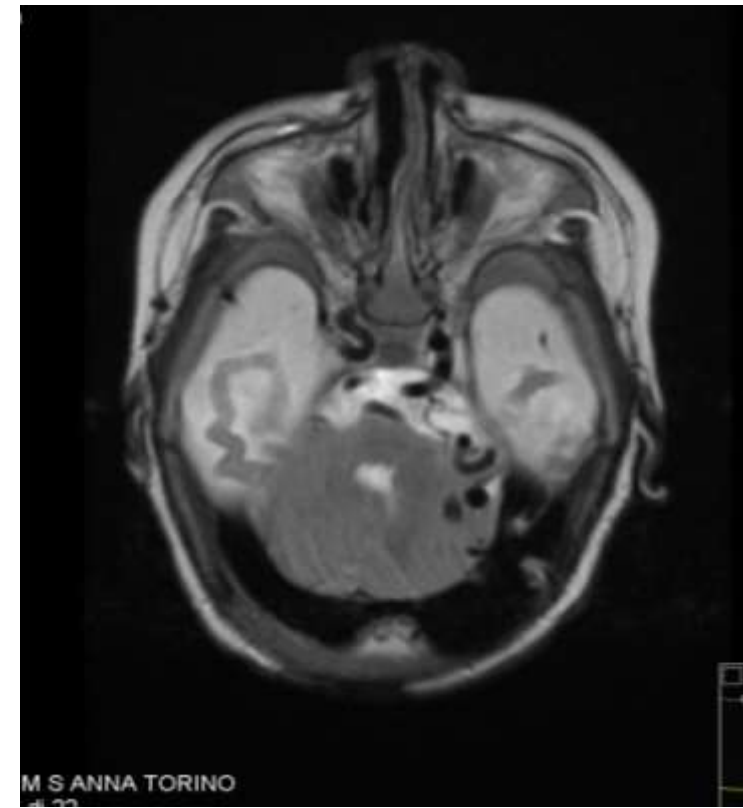
DOCUMENTATA EFFICACIA E SICUREZZA ANCHE IN QUESTA PATOLOGIA



5 mesi

EMANGIOMA S1- S2

- Emangioma a scarsa crescita superficiale S1- S2
- Anomalia arteriosa complessa si decorso e dilatazione di carotide interne e vasi di fossa cranica posterior
- Ipofonia cerebellare
- Atrofia cerebrale
- Ipertensione polmonare neonatale e dilatazione biventricolare



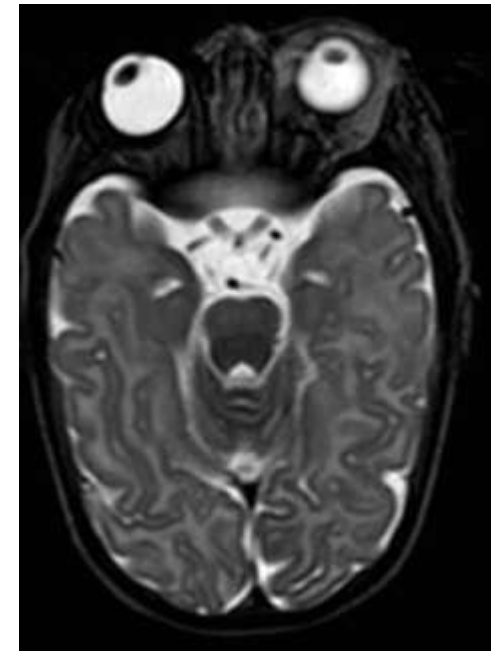
- RMN encefalo: ...ipertrofia del circolo arterioso posteriore, con multiple immagini vascolari ectasiche e tortuose in fossa cranica posteriore, verosimilmente arteriosi, marcata ectasia dei seni trasversi, sigmoidei e del tronculare.
- DIAGNOSI di MAV COMPLESSA...**
- Marcato e diffuso ampliamento degli spazi liquorali e delle cavità liquorali conseguenti a fenomeni di atrofia



2 mesi



10mesi di terapia propranololo
1,8mg/kg/die



EMANGIOMA SEGMENTALE S1

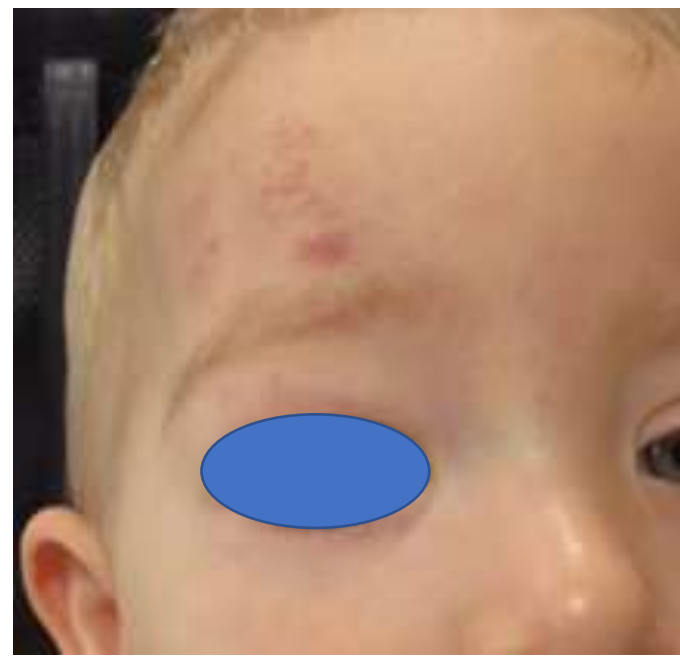
- Emangioma segmentale > 5 cm
- Stenosi/agenesia carotide interna sx

RM encefalo- orbite e angioRM
intracranica

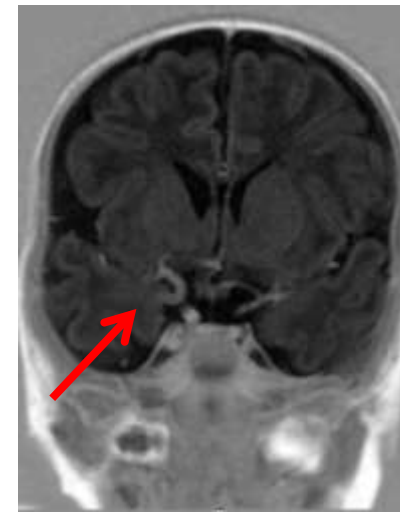
«assenza della carotide sx nel segmento extracranico intrapetroso e nel segmento cavernoso, l'arteria è di nuovo visibile nel tratto sovraclinoideo ricanalizzato attraverso la comunicante anteriore»



3 mesi



Dopo 9 mesi di terapia
Propranololo 2mg/kg/die



EMANGIOMA SEGMENTALE S1

- Emangioma segmentale > 5 cm
- Anomala vascolarizzazione retinica
- Anomalo decorso carotide interna dx

RM encefalo- orbite e angioRM intracranica

All'interno della cavità orbitaria dx tessuto francamente iperintenso in T2 che contorna il profilo superiore del bulbo oculare in sede extrafasciale avvolgente la ghiandola lacrimale riferibile ad angioma»

«anomalia vascolare in corrispondenza della cisterna circumpeduncolare laterosellare dx... Sifone carotideo allungato e tortuoso...

1 settimana



2001 epoca prepropranololo
Prednisone, Betametasone, laser, VCR

- Emangioma segmentale
- Cisti aracnoidea FCP
- Anomalo decorso sifone carotideo
- Coartazione aortica
- Anomalie vascolari retiniche
- Ischemia cerebrale
- Disfagia
- Atelettasia polmonare

2 mesi



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE



LINEE GUIDA
ANOMALIE VASCOLARI - MALATTIE RARE

Coordinatori Generali

Francesco Stillo

(Presidente)

Raul Mattassi

(Presidente Comitato Scientifico)

Coordinatori dei Capitoli :

Andrea Diociaiuti, Iria Neri, Francesco Stillo, Raul Mattassi

Vittoria Baraldini, Pietro Dalmonte.

Autori:

B. Amato, O. Ametrano, G. Amico, V. Baraldini, G. Bianchini, C. Campisi, E. Cattaneo, F. Causin, R. Cavalli, G. Colletti, M. Corbeddu, P. Coppo, P. Dalmonte, A. De Fiore, P. Di Giuseppe, A. Diociaiuti, M. El Hachem, F. Esposito, E. Fulcheri, C. Gandolfo, F. Grussu, A. Guglielmo, M. Leuzzi, F. Manunza, R. Mattassi, L. Moneghini, N. A. Monzani, I. Neri, E.M. Nicodemi, C. Occella, M. Orso, F. G. Pagella, G. Paolantonio, M. Rollo, F. Ruggiero, L. Santecchia, L. Spaccini, F. Stillo, M. Taurino, M. Vaghi, G. Vercellio, M. Zama, A. Zocca.