



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO

APEC

HOSPITAL “ Dr. Luis Sánchez Bulnes ”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA

DE LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

“HEMANGIOMAS CAPILARES

FRECUENCIA EN APEC”

AUTOR

Dr. Omar Otaolaurruchi Silva

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes

MÉXICO, D.F. 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO

DRA. BERTHA GARIBAY VELAZQUEZ
PRESIDENTE

DR. ABELARDO A. RODRIGUEZ REYES
SECRETARIO

DRA. CRISTINA VILLANUEVA MENDOZA
VOCAL

DR. JESUS MIRELES ALTAMIRANO
VOCAL

DRA. MATILDE RUBIO LEZAMA
VOCAL

AGRADECIMIENTOS

A la Asociación para Evitar la Ceguera en México "Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes" por brindarme los conocimientos y las herramientas necesarias para mi formación como oftalmólogo.

Deseo describir mi profundo agradecimiento hacia mis padres, Josefina y Leandro, quienes durante todos estos años confiaron en mí; comprendiendo mis ideales y enseñándome desde pequeño a luchar para alcanzar mis metas. Ustedes han estado en todo momento enseñándonos a Marcia y a mí que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr nuestros objetivos. Por todo esto les agradezco de todo corazón su apoyo brindado durante mis estudios profesionales.

Y quiero agradecer a mi muy querida hermana Marcia por todas las conversaciones y momentos vividos, sin tu compañía y consejos mi vida no hubiera sido la misma.

Gracias por todo papá y mamá por darme esta hermosa carrera, por su apoyo incondicional y por creer en mí.

Mi triunfo es el de ustedes, ¡los quiero mucho!

Omar

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi cariño a mis padres Josefina y Leandro y a mi querida hermana Marcia.

A la Dra.Cristina Villanueva por brindarme su amistad y apoyo para la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

INDICE	PÁGINA
Introducción	1
Hallazgos Histopatológicos	5
Revisión de entidades con Hemangioma	
Síndrome de Sturge Weber	9
Síndrome PHACES	13
Discusión	17
Conclusión	20
Bibliografía	22

Introducción

Los hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, con una incidencia de 2.5% en los recién nacidos y 10 a 12% en menores de un año; se ha observado que la frecuencia es más alta en los prematuros y en la relación por sexos son más afectadas las niñas, con una proporción que varía entre 6: 1 a 2: 1, en los prematuros la proporción es de 1:1.

Los hemangiomas son tumores vasculares caracterizadas por un período de crecimiento, seguido por uno de estabilización e inactividad, para finalmente involucionar y desaparecer espontáneamente en la mayoría de los casos. Esta característica los diferencia de las malformaciones vasculares, las cuales representan anomalías de los vasos sanguíneos y linfáticos, presentes desde el nacimiento y persistentes por toda la vida.

Los hemangiomas están presentes al nacimiento en un tercio de los casos, el resto se manifiesta en el transcurso del primer mes de vida.

La fase de crecimiento rápido en los hemangiomas dura entre tres a diez meses, luego involuciona aproximadamente hacia el segundo año, esta fase puede durar entre dos a diez años.

Aproximadamente 50-60% de los hemangiomas ha desaparecido a los 5 años de edad, 70% a los 7 años, 95-97% a los 10-12 años.

Clínicamente, hay tres tipos de hemangiomas: superficiales, profundos y mixtos, los superficiales son los más frecuentes. Actualmente no son usados los términos de hemangiomas "en frutilla" y cavernoso.

El sitio de presentación más frecuente es cabeza y cuello (60%), seguido por tronco (25%) y extremidades (15%). Además, pueden presentarse en casi cualquier órgano interno. En algunos estudios se ha encontrado una incidencia de 11,5% de hemangiomas viscerales asociados a hemangiomas cutáneos; los sitios más comunes fueron la laringe, hígado y el tracto gastrointestinal.

La mayoría de los hemangiomas son únicos, aunque entre un 15-30% de los niños pueden tener lesiones múltiples.

La lesión inicial puede ser una mácula pálida, eritematosa o telangectásica, con o sin halo pálido, un grupo de pápulas rojas brillantes o una mácula-pápula azulosa. Los hemangiomas superficiales evolucionan a nódulos con forma de cúpula, de color rojo vivo o placas de consistencia elástica que empalidecen parcialmente con la compresión.

Los hemangiomas profundos son del color de la piel o azulosos, son compresibles y en su superficie pueden observarse telangectasias y vasos pequeños. Éstos últimos pueden cambiar de tamaño y color con el llanto o la actividad.

El primer signo de involución es la decoloración grisácea, la cual comienza desde el centro de la lesión, junto con la pérdida de consistencia y el aplanamiento de ésta. La regresión de los hemangiomas profundos es más difícil de apreciar, pero los cambios son similares. La rapidez y el grado de involución depende de cada hemangioma, hay localizaciones más difíciles, como, los labios, la parótida, o la punta nasal (nariz de Cyrano). Aproximadamente, un 40% de los niños presenta algún cambio cutáneo residual, siendo los más frecuentes atrofia, piel redundante, telangectasias, decoloración y cicatrices.

Los hemangiomas capilares también se le conocen como hemangiomas de la infancia, por su tendencia a desarrollarse en el periodo perinatal. La mayoría de estas lesiones tienen un componente orbitario anterior y uno palpebral. Cuando la dermis superficial está involucrada, adopta una apariencia de hemangioma en fresa. Puede

asociarse con hemangiomas de la cara y piel cabelluda, incluso con otros en la piel en cualquier sitio del cuerpo.

El hemangioma cavernoso es el tumor vascular más frecuente de la órbita. Es un tumor benigno que generalmente se presenta en adultos jóvenes, como una lesión de crecimiento lentamente progresivo. Su localización más frecuente es en el cono muscular, causando una proptosis axial. El segundo hallazgo en aproximadamente 50% de los pacientes, es cierta disminución de la visión. Este tumor por lo general no produce signos inflamatorios.

El diagnóstico de las lesiones vasculares cutáneas generalmente es clínico; sin embargo existen métodos de diagnóstico por imágenes, los cuales son útiles para diferenciar de otras lesiones y también para su localización precisa.

La resonancia magnética (RM) es el examen de elección para demostrar la extensión y las características de la lesión. La tomografía Axial Computada (TAC) es de utilidad para demostrar la localización de la lesión. La clínica es la que proporciona mayor información.

Hallazgos Histopatológicos

Desde el punto de vista histopatológico los hemangiomas durante su fase proliferante están constituidos por lóbulos, bien definidos y no encapsulados, de células endoteliales prominentes que se dividen rápidamente y se encuentran en estrecha relación con pericitos, formando pequeñas luces vasculares, en ocasiones apenas insinuadas. Mediante tinciones de retículo y PAS se pueden demostrar, en esta fase, fibras de retículo y una membrana basal en torno a estos vasos rudimentarios que no poseen músculo liso.

Es habitual observar un número moderado de mitosis y pleomorfismo nuclear que no deben preocupar en el contexto clínico en que aparecen. También se detectan algunos macrófagos dendríticos dérmicos y mastocitos. Respecto a esta última célula, el mastocito, los estudios no son concluyentes pues se ha descrito que son más abundantes tanto en la fase proliferante 2 como en la involutiva.

Estudios con marcadores como Ki-67 demuestran que, tanto los pericitos como las células endoteliales, se dividen activamente en esta fase del hemangioma. También en este momento pueden estar presentes áreas de infiltración en músculo esquelético, así como infiltración perineural en nervios incluidos en la lesión, sin que ninguna de estas características suponga agresividad. En todas las fases las células del hemangioma confirman su origen vascular, endotelial y pericitico.

Así, con marcadores inmunohistoquímicos expresan CD31, factor de Von Willebrand y uroquinasa^{3,5}. Además en la fase proliferativa de crecimiento rápido varios marcadores de angiogénesis se encuentran aumentados: factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento de células vasculares endoteliales, antígeno nuclear de proliferación celular, selectina-E y colagenasa tipo IV^{3,5}.

El inicio de la fase involutiva de los hemangiomas se detecta a nivel microscópico antes que en la clínica. Los signos precursores de la involución son el aumento de cuerpos apoptóticos y aplanamiento de las células endoteliales, que muestran menos mitosis, sobre todo en la periferia del tumor, donde además empiezan a ampliarse los espacios

luminales vasculares. En esta fase involutiva inicial coexisten, dentro del mismo hemangioma, imágenes con más y menos proliferación pues el proceso no es sincrónico en todas las áreas.

A medida que la involución progresa las luces vasculares se dilatan y disminuyen en número y empieza a formarse un tejido fibroadiposo entre los vasos, que los va separando en lóbulos.

En definitiva se trata de un proceso de maduración de los vasos y sustitución progresiva por tejido fibroadiposo que reemplazará al vascular preexistente. Como no todos los hemangiomas involucionan completamente, en algunos casos persisten islotes de capilares proliferantes hasta edades avanzadas del paciente. Al final de esta fase lo único que se observa es un estroma fibroadiposo con unos capilares y vénulas similares en número y disposición a las de la piel normal. En algunos casos, sobre todo los que presentan en la fase de actividad ulceración, los hallazgos se acompañarán de atrofia del epitelio y cicatriz dérmica.

Todos los marcadores, con la excepción del factor de crecimiento básico de fibroblastos, que en fase de proliferación se mostraban elevados, disminuyen en la fase involutiva y al final desaparecen. El

factor de crecimiento básico de los fibroblastos permanece elevado en la fase inicial de involución, tanto en el tejido tumoral como en orina. Esta elevación urinaria y su posterior disminución se han monitorizado para evaluar la eficacia de los tratamientos. Además de la disminución de los factores angiogénicos, la involución se caracteriza por un incremento de hasta cinco veces en la apoptosis de células endoteliales y también de inhibidores de la angiogénesis, como el inhibidor tisular de metaloproteinasas.

En conclusión, de todos estos hallazgos se desprende que los hemangiomas son hiperplasias que espontáneamente se detienen y en la mayor parte de los casos involucionan.

REVISION DE ENTIDADES CON HEMANGIOMA:

Síndrome de Sturge Weber

Es una facomatosis caracterizada por angiomatosis facial y de leptomeninges con trastornos neurológicos como convulsiones, hemiplejía y retraso mental. Se presenta en forma esporádica.

El hemangioma facial ocurre en el 90% de los casos, habitualmente es unilateral y de tamaño variable pudiendo abarcar solo la región periocular o incluso, sólo el párpado superior. Su coloración varía de tonos rosados hasta el rojo violeta. No es raro que el hemangioma se extienda a cuello, tórax y espalda. A nivel ocular puede invadir conjuntiva, epiesclera, iris, trabéculo y coroides, dando lugar a glaucoma secundario por bloqueo trabecular y aumento de la presión venosa epiescleral. De los casos que desarrollan glaucoma, el 60% ocurre antes de los dos años en el lado correspondiente al hemangioma facial, especialmente si la lesión afecta el párpado superior; el resto en la niñez o adolescencia. Existe una correlación entre la incidencia de glaucoma y afectación del párpado superior. Un tercio de los pacientes tiene aumento de la presión intraocular, lo cual ocurre cuando están involucrados los párpados, el tarso y la conjuntiva. Cuando el hemangioma cutáneo es unilateral, el glaucoma o buftalmos es

generalmente unilateral e ipsilateral, sin embargo se ha reportado glaucoma contralateral y bilateral con hemangioma cutáneo unilateral. También hay casos de hemangioma bilateral acompañado de glaucoma unilateral o bilateral. En algunos pacientes se agrega desprendimiento de retina exudativo después de un largo periodo de crecimiento y en ocasiones se ve infiltración uveal difusa, lo cual se conoce clínicamente como fondo en "salsa de tomate".

Dependiendo del involucro hay 2 variedades:

- a) Tres sistemas: la cara, leptomeninges y los ojos
- b) Dos sistemas: la cara y los ojos o, la cara y leptomeninges

Dentro del cuadro clínico se describe el nevus flammeus (mancha de vino oporto) facial, que se extiende sobre una zona que corresponde a la distribución de una o más ramas del nervio trigémino con hemangiomas en mucosa bucal, labios, lengua y encías que pueden ocasionar hemihipertrofia, dando desde hiperplasia vascular ligera a un crecimiento exuberante.

En el sistema nervioso central la lesión característica consiste en angiomas unilaterales de pared delgada en las leptomeninges, en ocasiones pueden ser bilaterales. Estos se presentan en el 46% de los casos. Hay calcificaciones intracraneales en el 57% de los pacientes después del segundo año de vida, rara vez observándose desde el nacimiento y que tienden a aumentar para estacionarse en la segunda década. El 90% de los pacientes cursan con crisis convulsivas en la infancia y el 30% tienen retraso mental.

Otros hallazgos ocasionales son angiomatosis en el plexo coroideo, tiroides, glándula pituitaria, pulmón, tracto gastrointestinal y ovarios.

Histología

Los hemangiomas ubicados en el ángulo y estructuras adyacentes son de tipo cavernoso y están constituidos por canales vasculares, de paredes delgadas, congestivos y revestidos por una sola capa de endotelio. El hemangioma puede ser tan extenso como para abarcar la coroides completa, situación altamente peligrosa por la elevada predisposición a una hemorragia coroidea expulsiva.

La fisiopatogenia de este síndrome se ha explicado desde el punto de vista embrionario. En la sexta semana de desarrollo existe un plexo vascular alrededor de la porción cefálica del tubo neural y por abajo del ectodermo que dará origen a piel facial. Este plexo debe involucionar hacia la novena semana y en este padecimiento no existe esta involución resultando la angiomatosis facial y de leptomeninges. Variaciones en el grado de regresión del plexo explican la variedad de afectación.

No se conoce un patrón de herencia definido, su presentación es esporádica. Hay algunos informes que sugieren formas incompletas en los familiares de primer grado, (familiares con crisis convulsivas o con diversos nevos vasculares), pero ningún caso con los datos típicos de angiomatosis.

El tratamiento del glaucoma en niños con el síndrome de Sturge Weber se sugiere sea la combinación de criocoagulación del cuerpo ciliar, combinado con medicación tópica (beta bloqueadores e inhibidores de la anhidrasa carbónica) es una opción de tratamiento efectiva y segura en el control de la presión intraocular.

SINDROME PHACES.

El síndrome PHACES es un síndrome neurocutáneo que incluye varias características primarias, el término PHACES es un acrónimo en donde la P corresponde a malformaciones de la fosa Posterior, H = Hemangiomas faciales, A = anomalías Arteriales, C = Cardiopatía congénita y coartación de la aorta, E = alteraciones oculares (Eye) y S = Defectos del eSternón o ventrales.

Se presenta la mayoría de las veces en niñas. Se ha reportado que el síndrome PHACES está presente en el 3.36% de los niños con hemangioma. La patogenia del síndrome PHACES es desconocida. Se ha considerado la posibilidad de que exista una mutación ligada al cromosoma X.

La asociación de anomalías cerebrovasculares y hemangiomas faciales fueron reportadas por primera vez por Pascual Castroviejo en 1978. Luego Reese y colaboradores en 1993 describieron la asociación de hemangioma facial y malformación de Dandy-Walker y malformación en la fosa posterior. El acrónimo PHACES fue propuesto por Frieden y cols en 1996 (2).

Otras características clínicas de PHACES son las anomalías del sistema nervioso central, la malformación Dandy-Walker es la que se presenta con más frecuencia, caracterizada por hipoplasia o ausencia de vermis cerebral y quistes de la fosa posterior y del cuarto ventrículo. También se ha reportado atrofia cerebelar y quistes aracnoideos con hipoplasia cerebelar.

Entre las alteraciones oculares reportadas están: exoftalmos, criptoftalmos, microftalmos, oclusión palpebral, estrabismo, opacidad corneal, esclerocórnea, embriotoxón posterior, catarata, coloboma, atrofia o hipoplasia del nervio óptico y glaucoma.

El hemangioma usualmente es grande y se distribuye a través de las ramas del VI nervio en el 75% de los casos. La mayoría se presentan en el lado izquierdo (43%), ocasionalmente en el lado derecho (29%) y, en algunos casos es bilateral (27%).

Las anomalías cardíacas asociadas con el síndrome PHACES son persistencia del conducto arterioso, defectos del septum ventricular, defectos del septum atrial, estenosis pulmonar y tetralogía de Fallot. Los defectos arteriales más comunes son coartación de la aorta, aneurismas

aórticos, arco aórtico cervical, ausencia de arco aórtico derecho, aorta descendente hipoplásica y doble arco aórtico.

En la angiografía por resonancia magnética (RM) se ha demostrado tortuosidad marcada de la arteria carótida interna y estrechamiento de la arteria cerebral media proximal derecha y otras anomalías vasculares que se originan de la arteria oftálmica derecha. La RM también puede revelar la presencia de hemangiomas en el tórax con extensión a la aorta superior, desplazando el lóbulo superior derecho del pulmón, así como la traquea y laringe.

Pascual y Castroviejo reportaron alteraciones frecuentes de la vasculatura intracraneal, principalmente la arteria carótida, después de revisar angiografías carotídeas en niños con hemangiomas.

No hay un tratamiento establecido debido a que no se conoce aun la patogénesis del síndrome, el tratamiento estará enfocado a la anormalidad presente.

En algunos casos el hemangioma no se trata ya que tiende a involucionar espontáneamente, como sucede en muchos hemangiomas aislados.

Por otro lado, se ha reportado tratamiento con esteroides orales y con láser a la mucosa gingival y glándula parótida, produciendo regresión del tumor. Otros autores sugieren la combinación de esteroides orales e interferón, reportando regresión en los siguientes dos años. La mayoría de autores coincide con el uso de esteroides, ya sea en forma tópica, oral e intralesional.

En casos de microftalmos se recomienda el uso de un conformador ocular ya que puede mejorar la cavidad orbitaria para que en un futuro se pueda colocar una prótesis ocular.

En casos de catarata avanzada se recomienda la cirugía de facoemulsificación más la colocación de lente intraocular evitando así que el paciente presente ambliopía.

Pacientes con este tipo de hemangiomas requieren una valoración y tratamiento multidisciplinario, por lo que es importante que tengan una valoración completa por oftalmología, neurología con medios de imagen, cardiología y dermatología.

El síndrome PHACES es una facomatosis que se puede confundir fácilmente con Síndrome de Sturge Weber, no siempre se diagnostica ni se investiga a menos que sea un hemangioma muy raro o muy grande.

Discusión

Los hemangiomas capilares son neoplasias benignas del endotelio vascular que pocas veces se ven asociadas a anormalidades estructurales. Son los tumores benignos de la órbita más comunes de la infancia.

El hemangioma capilar facial en el síndrome de Sturge Weber es de aspecto plano y bien limitado. Por otro lado se ha reportado la presencia de hemangioma facial bilateral en 51%, glaucoma 71% y hemangiomas conjuntivales y epiesclerales 55%. El diámetro corneal promedio al momento del diagnóstico fue de 12.29mm comparado con 12.70mm en los casos de glaucoma congénito primario. Muchos pacientes con presentación tardía del glaucoma han tenido hemangiomas conjuntivales y epiesclerales. Con frecuencia estas lesiones son clínicamente aparentes en la infancia o niñez temprana. La edad media de presentación de glaucoma es de 6.5 años. El mecanismo por el cual se presenta glaucoma es un tema controvertido, existen varias teorías y extensas revisiones en la literatura. En la actualidad la explicación más aceptada es que sea por un desarrollo anormal del ángulo, semejante al glaucoma congénito primario.

También se considera la posibilidad de múltiples malformaciones arteriovenosas de la conjuntiva y epiesclera, como causantes de la

elevación de la presión venosa episcleral con subsecuente elevación de la presión intraocular.

El manejo del glaucoma en pacientes con síndrome de Sturge Weber continúa siendo un reto. La mayoría de los autores coincide en que las formas de glaucoma congénito e infantil requieren tratamiento quirúrgico.

Las opciones quirúrgicas con las que contamos son criocoagulación del cuerpo ciliar, goniotomía, trabeculotomía y trabeculectomía.

La criocoagulación del cuerpo ciliar en combinación con terapia tópica continúa siendo un tratamiento seguro y efectivo en la disminución de la presión intraocular (PIO) en estos pacientes.

Hay cirujanos que prefieren la goniotomía o trabeculectomía, aunque la tasa de éxito reportada a largo plazo es baja. El tiempo promedio de estabilidad de la goniotomía va de 8 meses a 9 años. La trabeculotomía sola no ha tenido buenos resultados y si representa un mayor riesgo de desprendimiento coroideo o hemorragia expulsiva. Por otro lado la combinación de trabeculotomía y trabeculectomía ha dado buenos resultados.

Existe la opción de usar antimetabolitos como el 5-fluorouracilo o mitomicina C durante la cirugía para regular la cicatrización de la herida quirúrgica.

Algunos autores recomiendan pasar un bolo de manitol intravenoso una hora antes de la cirugía para disminuir el riesgo de hemorragia expulsiva o desprendimiento coroideo.

No se puede hablar de un tratamiento quirúrgico de elección. El éxito dependerá del procedimiento que maneje mejor el cirujano.

La etiología del síndrome PHACES es desconocida, sin embargo, Reese y colaboradores han propuesto que puede ser por un desarrollo embrionario anormal que involucra las conexiones entre el nervio trigémino y el cerebelo durante el segundo mes de la gestación.

Es recomendable que niños con hemangiomas faciales grandes se les realice estudios de imagen como resonancia magnética debido a la alta incidencia de alteraciones en la estructura del SNC.

Aproximadamente un tercio de los pacientes han sido reportados con anomalías cardíacas y coartación de la aorta, éste es el defecto más común.

Los niños con síndrome PHACES pueden tener alteraciones oculares y perioculares asociadas al hemangioma o bien malformaciones oftálmicas congénitas. Aunque no ha sido reportada la complicación más frecuente de estos niños se considera que es la ambliopía, ptosis secundaria y estrabismo.

CONCLUSIÓN

Los hemangiomas son tumores vasculares que deben diferenciarse de las malformaciones. Éstos tienen un curso habitual que tiende a la involución y regresión completa. Sin embargo, alrededor de un 10% de los casos va a requerir tratamiento, ya sea por su localización, crecimiento acelerado o presencia de complicaciones. El tratamiento debe ser lo más precoz posible para un mejor resultado, y debe ser elegido para cada paciente en particular. El objetivo final es que la regresión del hemangioma sea completa y sin secuelas físicas ni psicológicas.

El síndrome de Sturge Weber es una enfermedad congénita rara de involucro neurooculocutáneo. A nivel ocular puede presentar glaucoma, malformaciones vasculares de la conjuntiva, epiesclera, coroides y retina, también se pueden encontrar hemangioma coroideo y nevo de Ota.

El oftalmólogo ante un paciente con hemangioma facial debe sospechar del síndrome PHACES y hacer diagnóstico diferencial con el hemangioma presente en síndrome de Sturge Weber. Se sugiere realizar estudios de imagen del SNC y evaluación cardíaca cuando se sospeche de esta entidad y dar un manejo multidisciplinario de acuerdo a las patologías encontradas.

BIBLIOGRAFIA

1. J. Soto. Pathology and pathogenesis of haemangiomas. An Sist Sanit Navar 2004 (27) suplemento 1.
2. Villanueva. C, Joffe. S, Niño de Rivera. O, Arenas. ML, Cervantes A, Lopez M. Genética y Oftalmología. Publicaciones Educativas en Oftalmología. Sociedad Mexicana de Oftalmología. Mexico, D.F. 2000. Primera Edicion. Capt 9 Pág. 160-162.
3. Church D, Lowe L. Case 103: PHACE Syndrome. Radiology 2006; 241: 939-942.
4. Kniestedt C, Landau K, Brodsky MC, North P, Waner M. Infantile orofacial hemangioma with ipsilateral peripapillary excavation in girls: A variant of the PHACE syndrome. Arch Ophthalmol 2004, 122; 413-415.
5. Ghosh A, Ratan S. PHACES Syndrome with Congenital Hypothyroidism. Indian Paediatrics 2007,44: 144-147.

6. Coats DK, Paysee E, Levy ML. PHACE: a neurocutaneous syndrome with important ophthalmologic implications. *Ophthalmology* 1999; 106: 1739-41.
7. Rossi A, Tortori-Donati P. Agenesis of Bilateral Internal Carotid Arteries in the PHACE Syndrome. *Am J of Neuroradiology* 2006; 27: 1602.
8. Rodríguez A, Bernal G. Fascículos de enseñanza clínico patológica. Publicaciones oftalmológicas de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP. Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes". Primera edición, 2004. Fascículo 9, Orbita Pág. 12-13.
9. Drolet B, Dohil M, Golomb M, Wells R, Murowski L, Tamburro J, Sty J, Fallon S. Early Stroke and Cerebral Vasculopathy in Children With Facial Hemangiomas and PHACE Association. *Pediatrics* 2006; 117 (3): 959-964.
10. Haggstrom A, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*, 2006; 118 (3): 882-887.

11. Kronenberg. A, Blei. F, Ceisler E, Steele M, Furlan L, Kodsi S. Ocular and systemic manifestations of PHACES (Posterior Fossa Malformations, Hemangiomas, Arterial Anomalies, Cardiac Defects and Coarctation of the Aorta, Eye Abnormalities, and Sternal Abnormalities or Ventral Developmental Defects) Syndrome. Journal of AAPOS 2005; 9: 169-173.

12. Haik BG, Karcioglu ZA, Gordon RA, Pechous BP. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). Surv Ophthalmol 1994; 38:399-426.

13. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. J Pediatr 2001; 139:117-23.

14. Grosso S, de Cosmo L, Bonifazi E, et al. Facial hemangioma and malformations of the cortical development. A broadening of the PHACE spectrum of a new entity?. Am J Med Genet 2004;124A: 192-5.

15. James PA, McGaughran J. Complete overlap of PHACE syndrome and sternal malformation-vascular dysplasia association. *Am J Med Genet* 2002;110:78-84.