

Síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus (BRBNS) (Malformación Venosa)

Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome ( BRBNS) (Venous Malformation )

Dr. Fernando L. Heinen (\*), Dra. Margarita Larralde de Luna (\*\*)

(\*)Beruti 3240, PB , CABA, Argentina.

[www.fernandoheinen.com.ar](http://www.fernandoheinen.com.ar) . e-mail: [fernando.heinen@gmail.com](mailto:fernando.heinen@gmail.com)

(comunicación con editores )

(\*\*)Servicio de Dermatología del Hospital Alemán, e-mail: [dralarralde@gmail.com](mailto:dralarralde@gmail.com)  
Av.Pueyrredón 1640, CABA, Argentina.

## Resumen

El manejo del complejo espectro de las Anomalías Vasculares está en constante cambio. Actualmente la ISSVA (Sociedad Internacional para el estudio de las Anomalías Vasculares), las clasifica en Neoplasias y Malformaciones.

Describimos la evolución durante 10 años, de un niño de 12 años nacido con una masa vascular en la órbita y anemia crónica que requirió múltiples transfusiones. Hasta los 2 años de edad el diagnóstico fue inconsistente. La resección de la masa orbitaria y una esplenectomía por la severa afectación del bazo, no resolvieron la anemia. Sólo después del diagnóstico del síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus por las lesiones cutáneas características, encontramos las lesiones sangrantes en el tracto digestivo causantes de la anemia. El tratamiento endoscópico de las lesiones intestinales resultó insuficiente y requirió la resección quirúrgica de 90 lesiones vasculares intestinales, para evitar el sangrado durante los siguientes 6 años. A los 10 años, se inició terapia anti-angiogénica con Rapamicina para controlar la incesante aparición de lesiones vasculares. Este caso es útil para describir el enfoque actual de las Anomalías Vasculares.

Palabras Clave : Anomalías Vasculares, Malformaciones venosas, Síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus. Rapamicina. Terapia anti-angiogénica

## Summary

Diagnosis and therapy of the complex spectrum of Vascular Anomalies, is constantly evolving. Nowadays the ISSVA ( International Society for the Study of Vascular Anomalies), divide the Vascular Anomalies into Neoplasias and Malformations. The case of a 12 years old boy, affected by a congenital and coarse vascular mass in the orbit and a chronic anemia, which required multiple blood transfusions, is useful to describe the current approach of Venous Malformations. Until the age of 2 years, the diagnosis was inaccurate and confusing. Only after we realize that the Blue Rubber Bleb Nevi syndrome match with his characteristic skin lesions, the intestinal bleeding lesions causing chronic anemia were found and successfully treated. This congenital venous malformation affects any soft tissue, in particular the skin, digestive tract, abdominal viscera, the orbit, the central nervous system, etc. Endoscopic treatment of multiple intestinal lesions was ineffective and a laparotomy using endoscopic guidance for the surgical resection of 90 vascular lesions, all along the digestive tract, was necessary to control the bleeding for the following 6 years. Anti-angiogenic therapy using Rapamycin was started given the constant appearance of new vascular lesions.

Key Words: Vascular Anomalies, Vascular Malformations, Blue Rubber Bleb Nevi syndrome. Rapamycin. Anti-angiogenic therapy

## INTRODUCCIÓN

En 1982, Mulliken dividió las Anomalías Vasculares por su histología y evolución clínica, en 2 grupos: Malformaciones (MV) y Neoplasias. Algunas características diferenciales se muestran en la Tabla 1:

	NEOPLASIAS	MALFORMACIONES
<b>PAATOGENIA</b>	PROLIFERACION ANOMALA	ERROR EN MORFOGÉNESIS
<b>HISTOLOGÍA</b>	ENDOTELIO DE ALTO TURN-OVER CELULAR	PROLIFERACION NORMAL. DEFICIT MUSCULAR EN LA PARED VASCULAR
<b>APARICIÓN</b>	PRIMERAS SEMANAS DE VIDA	DESDE NACIMIENTO
<b>EVOLUCIÓN</b>	CRECEN E INVOLUCIONAN	CONSTANTE – EXPANSIÓN LOCAL
<b>RESPUESTA A ANTI-ANGIOGÉNICOS</b>	RESPONDEN	NO RESPONDEN

La Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA por su sigla en inglés), publicó en 2015 la Clasificación actual, cuya sinopsis se muestra en la Fig.1 (1)(2)(3).

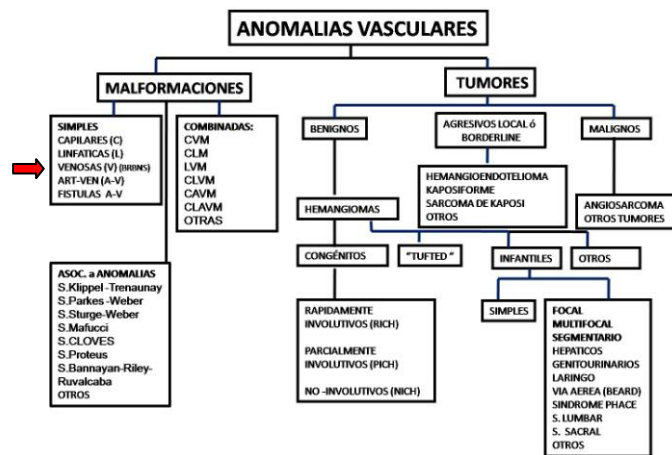


Figura 1

Sinopsis de la Clasificación de las Anomalías Vasculares (ISSVA) (1).

Abreviaturas de las Malformaciones Venosas (V): BRBNS: Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome; GVM: Malformaciones Glómico-Venosas; HHT: Telangectasia Hemorrágica Hereditaria (S. Osler-Weber-Rendu) La flecha indica el BRBNS.

La Clasificación completa y en constante mejora, es accesible en <http://www.issva.org>. Según el tipo vascular predominante, las MV pueden ser Simple ( Venosas (MVV), Capilares, Linfáticas (antes llamados linfangiomas), Arterio-Venosas ) ó Combinadas y aquellas Malformaciones Asociadas a Anomalías que forman síndromes específicos.

Las MV están presentes en el feto y crecen con el resto del cuerpo. Pueden tener un crecimiento posterior por trauma, infección, acción hormonal o por causas desconocidas (4). El Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS) cuya traducción poco usada en español es: síndrome de nevus azul en tetina de goma (5), es una MV Venosa (MVV) multifocal e infrecuente. A pesar de su nombre, no es un nevus sino de una malformación venosa que afecta la piel, el subcutáneo, el tubo digestivo y los tejidos de cualquier órgano. El aspecto clínicamente más relevante en el BRBNS son las MVV digestivas sangrantes y la anemia crónica consecuyente (1)(6)(7)(8).

La evolución durante 10 años de un niño con BRBNS de gran expresión sistémica, sirve para actualizar el enfoque actual de las MVV.

## PRESENTACION DEL CASO

Un neonato presentaba una masa vascular en la órbita izquierda con exoftalmos severo, oftalmoplejía y pérdida de la visión. Tenía lesiones cutáneas en la cara, extremidades, palmas y plantas, interpretadas como “angiomas cavernosos”. Algunas lesiones eran telangiectásicas (Fig.2 y 3). A los 3 meses de edad, en otro centro, se enucleó el ojo izquierdo.

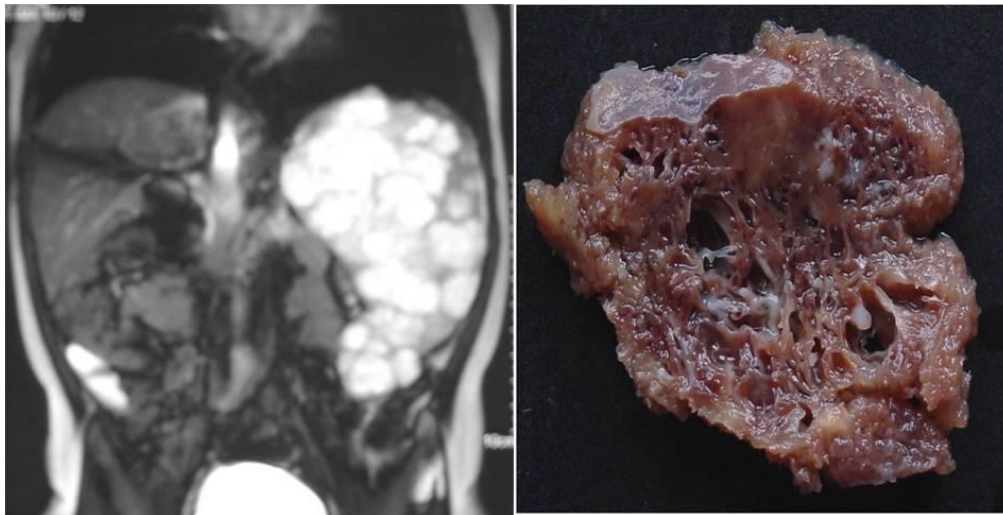


Figura 2 : A) Malformación Vascular Venosa (MVV) congénita que ocupa la órbita. B) Aspecto al año de vida. Obsérvese la lesión telangiectásica en el área malar derecha. Una Resonancia Nuclear Magnética muestra la lesión orbital.



Figura 3: A: Malformaciones Venosas cutáneas características del BRBNS. B: Malformación venosa subungueal en el índice derecho que era dolorosa e impedía el aprendizaje de la escritura ; C: Lesiones en la planta del pie dolorosas en la deambulación ; D: Malformaciones venosas recurrentes en el glande.

A los 2 años de edad había recibido múltiples transfusiones por anemia crónica, sin evidencias de sangrado. Iniciamos su estudio con una Resonancia Nuclear Magnética que mostró anomalías vasculares en la órbita, el hígado, el bazo, la pelvis y en el SNC. Realizamos una esplenectomía videolaparoscópica, interpretando que la anemia se debía a hiperesplenismo (Fig.4).



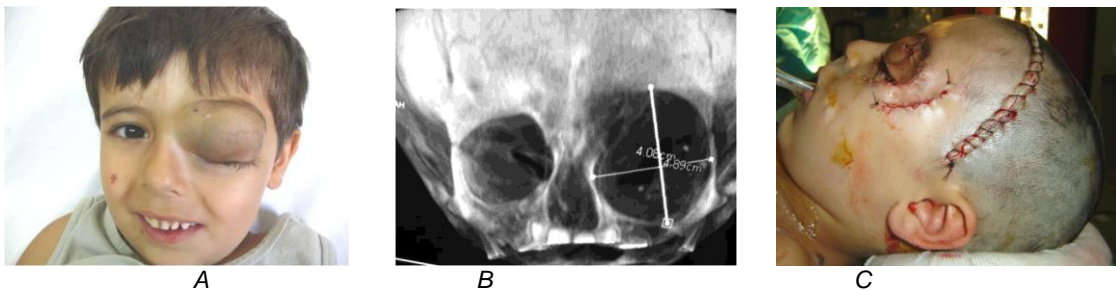
A

B

Figura 4

A: Resonancia Nuclear Magnética. B: El bazo estaba reemplazado por venas dilatadas cuya histología mostró endotelio fino y escaso músculo liso. El diagnóstico fue de angioma "cavernoso"

Continuó con anemia y los neurocirujanos realizaron un abordaje frontal coronal de la órbita, extirpándose la masa vascular, excepto en el sector supero-interno que comunicaba con el seno venoso longitudinal superior Fig. 5



A

B

C

Fig. 5

A: aspecto de la MVV orbitaria a los 3 años ; B: expansión ósea de la órbita ; C: abordaje neuroquirúrgico

A los 5 años, continuaba con anemia y por primera vez observamos sangre oscura en la materia fecal. Consultado con dermatología, tuvimos el diagnóstico de BRBNS y conocimos otros casos publicados (1-8). La endoscopia digestiva alta, baja y una cápsula endoscópica (Pilcam®), mostraron lesiones vasculares sangrantes, polipoides, planas y sésiles, en el estómago, el duodeno, el colon y especialmente en el yeyuno-íleon (Fig.6). Una hematemesis y melena con descompensación hemodinámica, obligó a decidir la resección de las lesiones digestivas. Por experiencias publicadas, se optó por la vía endoscópica sin laparotomía accesoria.

Se trataron 40 MVV ubicadas desde el estómago a la válvula ileocecal y desde el ano por todo el colon (9)(10)(11). Según el tamaño y la forma de cada MVV, algunas se resecaron con un ansa de polipectomía o con electro-coagulación, otras con ligadura con Endoloop® y en otras se inyectó un esclerosante.



*Figura 6 :Varias Malformaciones Vasculares Venosas (MVV) en el intestino características del BRBNS. La resección endoscópica o inyección de esclerosantes, resultaron insuficientes.*

A los 2 meses requirió una transfusión y endoscópicamente se comprobó la persistencia de MVV gastroduodenales sangrantes. El tratamiento endoscópico había resultado insuficiente.

Se decidió una laparotomía con enteroscopia simultánea. Realizamos múltiples enterotomías y la resección quirúrgica de 90 MVV (Fig.7). Durante los 6 años siguientes y hasta la actualidad, no presentó anemia ni sangrado digestivo (1)(11)(12).



A



B

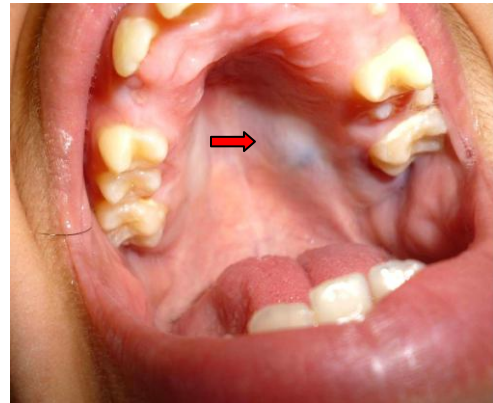
*Figura 7*

*A: las MVV son visibles en el intestino delgado y colon. La endoscopia asociada a la laparotomía permitió detectar las más pequeñas. B: algunas lesiones sólo eran palpables, La resección quirúrgica de 90 MVV controló el sangrado por 6 años.*

Posteriormente fueron apareciendo lesiones pero sólo se extirparon aquellas lesiones cutáneas dolorosas o ubicadas en áreas apoyo, dedos, palmas, plantas, en el glande, en el paladar y en el hombro y tronco (Fig. 8). Persistían las lesiones digestivas, aunque sin sangrado. Por la evidencia evolutiva, se decidió utilizar Rapamicina como antiangiogénico a una concentración sérica de 5 ng/ml.



A



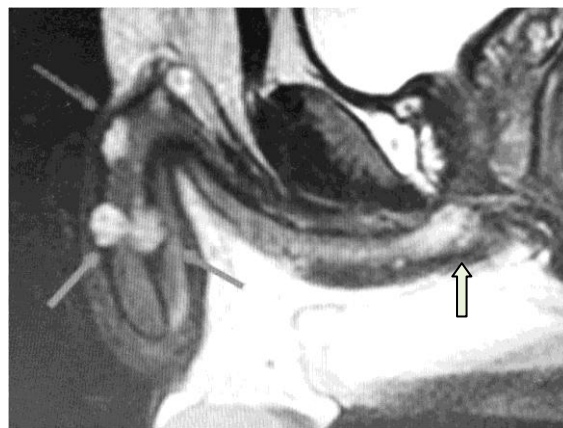
B

Fig. 8 : A: MVV dolorosa en la planta del pie ; B: MVV que apareció en el paladar

A los 12 años de edad, aparecieron lesiones dolorosas en el glande y se decidió extirparlas. Se colocó inicialmente una sonda uretral que provocó una importante hemorragia uretral, que respondió a la compresión. Una Angio Resonancia Nuclear Magnética mostró varias MVV en el cuerpo esponjoso y en el área bulbo-cavernosa, cuya existencia desconocíamos (Fig.9).



A



B

Figura 9

A: MVV aparecida en el glande a los 12 años. Antes de la resección, la introducción de una sonda vesical motivó un profuso sangrado. B: Angio-Resonancia Nuclear Magnética que muestra varias MVV vecinas a la uretra peneana y en el área bulbo-cavernosa (flechas).

Se decidió aumentar la dosis de Rapamicina para llegar a una concentración sérica de 9 ng/ml durante 2 meses. No intentamos la resección uretroscópica ni la inyección de esclerosantes, para no afectar el calibre uretral o el tejido eréctil. Luego de 3 meses, no ha presentado sangrado ni anemia y tiene buena calidad de vida. Continúa con el tratamiento anti-angiogénico con Rapamicina con una concentración sérica de 5 ng/l, sin efectos secundarios indeseados.

## DISCUSIÓN

En 1860 Gascoyen describió la asociación de los entonces llamados “hemangiomas cavernosos” cutáneos y lesiones digestivas polipoideas sangrantes (9). En 1958 Bean, describió un paciente con lesiones vasculares en la parótida, piel e intestino y propuso

el término Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS). Desde entonces se utiliza también el epónimo "Síndrome de Bean" (1)(8)(9).

Se publicaron unos 200 casos de BRBNS, la mayoría esporádicos y sin predominancia de sexo. Una publicación examina hasta la séptima generación de una familia cuyos integrantes, a diferentes edades, tuvieron MVV cutáneas y viscerales características de BRBNS. En 38 individuos encontraron una mutación en el cromosoma 9p, transmitida en forma autosómica dominante (13).

En el BRBNS, las MVV pueden ser congénitas o aparecer en la infancia ó juventud (6)(8)(14). Hay pocos casos de diagnóstico prenatal de BRBNS (15).

Las MVV cutáneas pueden ser pocas o encontrarse cientos de ellas (9)(16). Son lesiones azuladas, redondeadas de 1 a 3 cm de diámetro, superficiales planas o sobrelevadas y otras profundas. La consistencia de goma, dió origen al nombre. Se evacúan al comprimirlas y se rellenan con bajo flujo en la ecografía doppler (Fig 3 A). Algunas lesiones son verrugosas y pueden acompañarse de hiperhidrosis en la zona (17)(18). Se localizan en cualquier área, predominando en las piernas y en la planta de los pies (Fig.3 C y 8 A). Por tinción inmunohistoquímica con Proxi 1, se describió recientemente un componente linfático en las MVV del BRBNS (19).

Ante lesiones cutáneas compatibles con el BRBNS, deben investigarse el tubo digestivo, vísceras sólidas, retroperitoneo abdominal y pelviano, el encéfalo, sistema músculo-esquelético, vías urinarias, glándulas salivales, tiroides, etc. (1)(17)(20). Habría una relación directa entre la cantidad de MVV cutáneas y las digestivas (11). En nuestro caso, debimos haber sospechado y buscado antes, las lesiones digestivas sangrantes que causaban anemia crónica. Algunos pacientes con BRBNS tuvieron solamente MVV cutáneas aparecidas en la adultez (21) y otros no tuvieron lesiones cutáneas (16).

Las lesiones en el BRBNS, siguen siendo nombradas "angiomas cavernosos", aún en publicaciones recientes (1)(6)(9)(10)(11)(14)(17)(18)(22)(23)(24)(25)(26)(27). Según el criterio actual, el término angioma es inapropiado para una malformación vascular y no una neoplasia (Tabla 1) (1)(2)(3).

Las MVV digestivas sangrantes son lo más relevante en el BRBNS, dependiendo del número y de la magnitud del sangrado. La endoscopía digestiva alta y baja, es el mejor método diagnóstico (26)(27). Las MVV yeyunales se ven en el tránsito intestinal contrastado o por una cápsula endoscópica (16)(28)(29). Los yeyunoscopios de gran longitud, no son de uso habitual. El aspecto endoscópico de la MVV digestivas es característico (Fig. 6). Pueden ser planas, sésiles o polipoideas, de pocos milímetros o hasta de 8 cm. Pueden ser pocas o cientos, predominando en el intestino delgado (1)(6)(9)(10)(16)(17)(18)(26)(27)(30). Las lesiones sangran cuando los canales venosos anómalos de poco espesor muscular, se dilatan y rompen (1)(10)(16). El consumo de fibrinógeno en MVV múltiples o grandes, favorecería la hemorragia (5). El sangrado ocurre después de la primera infancia, manifestándose como sangre oculta en las heces o con hematemesis, melena o proctorragia, a veces con repercusión hemodinámica (1)(6)(7)(8)(9)(11)(17)(30). Una invaginación intestinal puede desencadenarse por una MVV yeyuno-ileal (1)(5)(9)(14)(17)(26).

La anemia crónica requiere tratamiento con hierro y transfusiones periódicas (1)(6)(18)(26)(27)(31)(32). Hay pacientes sin anemia que recibieron sólo suplemento de hierro (17)(31)(33). Fishman refiere que 22 de sus 32 pacientes con BRBNS, fueron tratados médicamente (1).

El tratamiento médico de por vida tiene inconvenientes y debe considerarse la cirugía, aún en pacientes sin sangrado masivo (11)(18)(26). En nuestro caso, por la aparición incesante de MVV se inició un tratamiento anti-angiogénico, aún después de haber



realizado la extirpación de la lesión orbitaria, la esplenectomía y la resección de 90 MVV digestivas.

Hay pocos casos de BRBNS con MVV sistémicas, grandes y deformantes como la lesión orbitaria aquí descrita (1)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(17)(20)(22). Son infrecuentes las MVV músculo-esqueléticas (10)(14)(27), las localizadas en órganos sólidos, en el encéfalo ó en la órbita (14)(23)(24)(34). Se comunicaron neonatos con una MVV mayor de 10 cm en el hombro, tronco o periné, que precedió en varios meses la aparición de lesiones cutáneas características del BRBNS (5)(11). Algunos pacientes tienen hematomas en partes blandas y fracturas patológicas en los huesos afectados, aunque sin discondroplasia como en el síndrome de Maffuci (Fig.1) (7)(8)(11)(14)(17)(27).

Las MVV pueden presentar estasis venosa, coagulación intravascular localizada (LIC: por Localized Intravascular Coagulopathy), dolor y flebolitos. Las MVV extensas, pueden consumir factores de coagulación resultando el fenómeno de Kasabach-Merrit, como en el Hemagioendotelioma Kaposiforme, en los Tufted angiomas, en ciertos Hemangiomas congénitos RICH y en otras anomalías vasculares menos frecuentes ( Fig.1) (4)(5)(17)(18)(23)(35)(36). Ocasionalmente el BRBNS se asoció a una neoplasia renal o a una leucemia (17).

El diagnóstico diferencial del BRBNS, se plantea con otras MV como las malformaciones glómicas subungueales o en otras áreas (GVM en Fig.1) o tumores glómicos extracutáneos (37). El síndrome de Osler-Weber-Rendu (Telangectasia Hemorrágica Hereditaria: HHT por las siglas en inglés en Fig.1), es una MV arterio-venosa de herencia dominante por mutación en el gen ENG o ACVRL1. Afecta la piel y mucosas, el encéfalo, los pulmones, el hígado (fístulas arterio-venosas) y también el intestino, como el BRBNS. Hay tres tipos y es frecuente que inicie su evolución clínica con epistaxis y hemorragias digestivas o en otras áreas (18)(20)(38)

El síndrome de Maffucci es diferente al BRBNS. Presenta encondromas que deforman las manos, pies y miembros, junto con MVV cutáneas congénitas, planas rojo-oscuras. Puede infrecuentemente presentar MVV intestinales similares al BRBNS (20)(29)(39)(40). No hay herencia determinada y se asocia con neoplasias malignas (condrosarcomas)

En el BRBNS, sólo deben extirparse aquellas MVV cutáneas sintomáticas o cosméticamente inaceptables, sabiendo que es posible su recurrencia o la aparición de lesiones nuevas (11)(17). Nuestro paciente presentaba una MVV orbitaria desfigurante congénita. En ella se focalizó la atención hasta los 3 años de edad, cuando aún no se tenía el diagnóstico de BRBNS (8)(11). Creímos que la anemia crónica podía explicarse por la MVV que ocupaba el bazo, erróneamente nombrado como angioma cavernoso (Fig.4). La esplenectomía no resolvió la anemia y sólo después de un sangrado digestivo evidente y una consulta con dermatología, se entendió que se trataba del BRBNS. Inicialmente tratamos endoscópicamente las MVV digestivas sangrantes, sin laparotomía accesoria, lo que resultó insuficiente.

Se ha utilizado la endoscopia combinada con videolaparoscopia, introduciendo el endoscopio en la cavidad peritoneal a través de un trocar umbilical e ingresando al intestino por una enterotomía. La visión permite ubicar las lesiones, exteriorizar el intestino y realizar resecciones segmentarias o en cuña (8). Otros, realizaron una laparotomía y resecciones quirúrgicas también guiadas por endoscopia, pero introduciendo por una enterotomía, una óptica de laparoscopia de visión frontal de 0°. En pacientes con cientos de lesiones, aconsejan realizar dos sesiones quirúrgicas (1)(11)(26).

La resección de un segmento intestinal sólo se justifica si está superpoblado de MVV para preservar la longitud intestinal, anticipando la recurrencia de lesiones y la posibilidad de futuras cirugías (1)(5)(11)(17).

En el BRBNS, las MVV sobrepasan la submucosa intestinal. La endoscopia para realizar electrocoagulación, inyección de esclerosantes, aplicación de YAG Nd laser o de gas Argón, puede resultar insuficiente porque esos procedimientos no llegan a la profundidad necesaria y además pueden tener complicaciones como la estenosis o la perforación intestinal (1)(10)(11)(26)(27)(30). La ecografía endoluminal permite determinar la profundidad de las MVV para aplicar fotocoagulación con YAG Nd Laser en aquellas que no superan la mucularis mucosae (41). La fotocoagulación con Laser, no ha demostrado un efecto perdurable en un número suficiente de casos (7)(9). Se ha utilizado la colocación endoscópica de bandas elásticas en MVV digestivas (21).

En nuestro caso, luego de la resección endoscópica, el niño repitió el sangrado digestivo, probablemente debido a la expansión y ruptura de la porción submucosa remanente de las MVV (1). Fig. 9

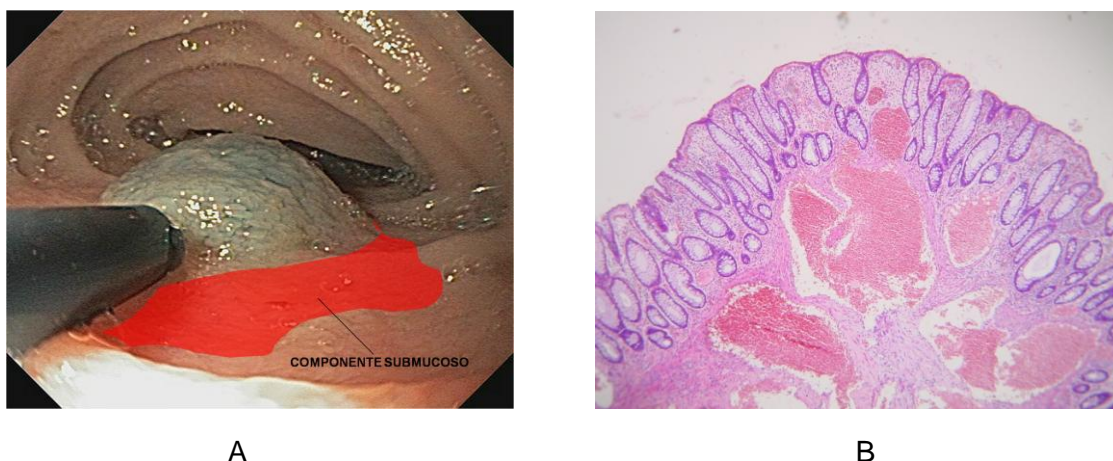


Fig. 9. A: Inyección de esclerosante en un MVV por vía endoscópica ; B: El componente submucoso de la lesión no sería alcanzado, posibilitando la recurrencia.

Posteriormente, la resección quirúrgica completa de 90 MVV digestivas que demandó 7 h, realizada por una laparotomía guiada por endoscopia alta y baja, fue efectiva evitando el sangrado durante los 6 años siguientes (1)(11)(26)(30).

Fishman comunicó la resección quirúrgica completa de MVV en 10 pacientes con BRBNS, sin recurrencia del sangrado en 9 de ellos durante 5 años. El número de enterotomías pudo disminuirse, evaginando el segmento intestinal por una enterotomía y reseccando cada una de las lesiones. El procedimiento demandó un promedio de 14 hs (rango de 7 a 23 hs) y el promedio de lesiones extirpadas en los pacientes, fue de 137 (rango 4 a 557). El paciente que tenía 557 MVV digestivas, tuvo recurrencia de sangrado porque luego de 20 hs de cirugía, se trató de abreviar, aplicando ligadura elástica o sutura en varias MVV (1)(26) .

La laparotomía permite también observar MVV en la cavidad abdominal y proceder eventualmente a su extirpación (Fig.7) (1)(26).

Durante los 6 años postoperatorios, nuestro paciente no sangró ni tuvo anemia, pero aparecieron nuevas MVV en la piel y mucosas , en el glande y en vía urinaria baja ( Fig. 8 y 9 (5)(7)(8)(27). Asumimos que la evolución de las lesiones digestivas debía ser paralela a las lesiones visibles e iniciamos un tratamiento anti-angiogénico a los 10 años de edad.

El BRBNS es una malformación y no una neoplasia vascular, sin embargo, no está claro si se desarrollan nuevas MVV o si son lesiones preexistentes que se dilatan y sangran (10).

En las malformaciones vasculares graves, el tratamiento con corticoides, interferón alfa, ciclofosfamida, vincristina, etc., tiene poco efecto y complicaciones conocidas (4)(7)(10)(17)(26). El octreotide (análogo de somatoestatina) fue efectivo sólo en disminuir el sangrado digestivo en casos de BRBNS (5)(7)(8)(42). En los últimos 10 años, el propranolol, beta bloqueante adrenérgico, se utiliza con éxito en los angiomas infantiles (neoplasias), pero no es útil en las malformaciones vasculares (43)(44)(45) .

En 2012 se publica el primer caso de BRBNS tratado con Rapamicina o Sirolimus ® como anti-angiogénico (7)(19)(46). Es un inmunosupresor utilizado en los transplantados renales, intestinales y hepáticos (7). Inhibe la proteína m-Tor ( mammalian Target of Rapamycin), llave maestra en la proliferación celular y la angiogénesis (incluyendo la linfangiogénesis). La m-Tor aumenta la producción y la respuesta al factor de crecimiento vascular VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

En 2007, se comunicó el uso de Rapamicina en neoplasias vasculares infiltrativas como los Hemagioendoteliomas Kaposiformes, de gran morbimortalidad por el fenómeno de Kasabach-Merritt, desencadenado por el consumo de factores de coagulación. En los últimos años, la Rapamicina se usó con éxito en pacientes con Malformaciones Vasculares Linfáticas microquísticas (antes llamados linfangiomas), en síndromes malformativos vasculares (MV Capilares-Linfático-Venosas o síndrome de Klippel-Trenaunay), en síndromes de sobrecrecimiento como el Proteus y en la Esclerosis Tuberosa (mutación del PTEN) (4).

La dosis de Rapamicina es de 1-2 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h, ajustada para lograr una concentración sérica de 10 a 13 ng/ml (19). Una concentración de 1-5 ng/ml podría ser suficiente como anti-angiogénico (7). Hay estudios en curso para determinar el nivel sérico mínimo efectivo (19).

Deben considerarse los siguientes efectos adversos: la hepatotoxicidad ( aumento de transaminasas), la depresión de la médula ósea (neutropenia, anemia y trombocitopenia), la alteración del metabolismo lipídico (hipercolesterolemia), la nefrotoxicidad (uremia o proteinuria), la dificultad en la cicatrización de heridas, la aparición de foliculitis ó acné, alopecia ó hipertrichosis, estomatitis, infecciones sistémicas o reactivación de infecciones latentes como la Tuberculosis, VIH, etc. Los efectos adversos son reversibles con la disminución o suspensión de la droga y es aconsejable discontinuarla ante cuadros febriles. Se la asocia a cotrimazol como preventivo de infecciones por pneumocistis carinii (4).

Los efectos sobre las MVV pueden observarse desde la segunda semana de tratamiento. Las lesiones digestivas dejan de sangrar y las cutáneas se aplanan y pierden turgencia, como observamos en nuestro paciente. Con un nivel sérico inferior a 2 ng/ml, las lesiones pueden reactivarse (7). No está determinado aún, cuánto tiempo mantener la Rapamicina y esperamos el resultado de estudios prospectivos en curso (19)(47) .

Utilizar una terapia anti-angiogénica en malformaciones vasculares, parecería contradecir el concepto que las malformaciones vasculares son estables y estructurales, a diferencia de las neoplasias vasculares, que proliferan independientemente del crecimiento corporal. Profundizar el conocimiento en los factores de crecimiento vascular, a través de marcadores biológicos genéticos, podría explicar esta aparente contradicción (4).

En las células endoteliales de una MVV en un paciente con BRBNS, se observaron por tinción inmunohistoquímica con c-kit, receptores del factor de crecimiento de células

madre (Stem Cells growth factor receptor ). Esto explicaría el crecimiento constante de las MVV en el BRBNS.

Un inhibidor de tirosin-kinasa como el Imatinib Mesylate, es utilizado en tumores digestivos GIST y en la leucemia mieloide. Su uso como anti-angiogénico para la inhibición de los receptores de crecimiento vascular, es una alternativa a explorar (36).

El BRBNS sería similar a la antes denominada hemangiomatosis difusa o a la angiomasia cutáneo-visceral. Recientemente se propuso nombrar al BRBNS como Linfangioendoteliomatosis Multifocal (Multifocal Lymphangioendotheliomatosis (MLT)). Este nombre no es aún utilizado en la literatura y quizá no reemplace al de BRBNS. Un Registro Internacional de MLT está hoy activo (48).

El BRBNS no tiene curación y aparecen MVV ininterrumpidamente, pero es posible controlar su morbilidad con un manejo médico y quirúrgico adecuados (4)(7) .

Una clasificación uniforme (Fig.1) (3), el avance en la genética molecular y mejores terapias antiangiogénicas, permitirán mejorar el tratamiento de las anomalías vasculares.

## BIBLIOGRAFIA

(1) Fishman SJ, Smithers J, Folkman J, Lund DP, Burrows PE, Mulliken JB, Fox VL. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Surgical Eradication of Gastrointestinal Bleeding. *Ann Surg* 2005; 241:523-528

(2) Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations of infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr Surg* 1982; 69:412-420.

(3) Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: e203-e214

(4) Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57:1018–1024

(5) M. Ramírez JC, López Gutiérrez M, Díaz C, Soto M, et al. Síndrome de Bean o Blue rubber bleb nevus syndrome. Presentación de 6 pacientes. *Cir Pediatr* 2010; 23: 241-244

(6) Dobru D, Seucea N, Dorin M, Careianu V. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Case report and Literature Review. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 237-240

(7) Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Successful Treatment With Sirolimus. *Pediatrics* 2012;129:e1080  
DOI:10.1542/peds.2010-3611.  
<http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e1080.full.html> . Acceso Sept 2016

(8) Bottero A, Benedetti L, Sasson L. et al. Diagnóstico y tratamiento de hemorragia digestiva en síndrome de Bean (blue rubber-bleb nevus syndrome). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008; 38:278-283. <http://actagastro.org/indice-vol-38-n4-de-2008/> . Acceso Sept 2016

(9) Shimada S, Namikawa K, Maeda K, Obata S et al. Endoscopic polypectomy under laparotomy throughout the alimentary tract for a patient with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997; 45:423-427

- (10) Ertem D, Acar Y, Kotiloglu E, Yucelten D, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatrics*. 2001; 107:418-420.
- (11) Choi KK, Kim JY, Kim MJ, Park H, et al. Radical resection of intestinal blue rubber bleb nevus syndrome. *Korean Surg Soc* 2012; 83:316-320 . <http://dx.doi.org/10.4174/jkss.2012.83.5.316> . Acceso Sept 2016.
- (12) Steven Fishman MD. Vascular Clinic, Boston Children's Hospital, USA. Comunicación personal.
- (13) Gallione CJ, Pasyk KA, Boon LM, Lennon F et al. A gene for familial venous malformation maps to chromosome 9p in a second large kindred. *J Med Genet* 1995;32:197-199
- (14) Tzoufi MS, Sixlimiri P, Nakou I, Argyropoulou MI, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome with simultaneous neurological and skeletal involvement. *Eur J Pediatr*. 2008; 167:897-901.
- (15) Monrigal E, Gallot D, James I , Hameury F, et al. Venous malformation of the soft tissue associated with blue rubber bleb nevus syndrome: prenatal imaging and impact on postnatal management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 730–734  
DOI:10.1002/uog.7469. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). Acceso Sept 2016
- (16) Robertson JO, Kung VL, Utterson EC, White FV et al. Blue rubber bleb nevus syndrome without cutaneous manifestations: a rare presentation of chronic anemia . *J Ped Surg Case Reports* 2014; 2: 70e72
- (17) Boente MC, Cordisco MR, Frontini MV, Asial RA. Blue Rubber Bleb Nevus ( Bean Syndrome): evolution of four cases and clinical response to pharmacologic agents. *Pediatric Dermatology* 1999; 16: 222-227
- (18) Jin XL, Wang ZH, Xiao XB, Huang LS, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17254-17259
- (19) Salloum R, Fox CE, Alvarez-Allende CR, Hammill AM, et al. Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jun 8. doi: 10.1002/pbc.26049. [Epub ahead of print] . Acceso Sept 2016 .
- (20) Certo M, Lopes L, Ramada J. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Manifestations at Computed Tomography, *Acta Radiologica* 2007;48:962-966  
DOI 10.1080/02841850701477702 . Acceso Sept 2016
- (21) Korekawa A, Nakajima K, Aizu T, Nakano H, et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Showing Vascular Skin Lesions Predominantly on the Face. *Case Rep Dermatol* 2015; 7:194-198
- (22) Bak YT, Oh CH, Kim JH. Blue Rubber bleb nevus syndrome: endoscopic removal of the gastrointestinal hemangiomas. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 90-92
- (23) Kim SJ. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome With Central Nervous System Involvement. *Ped Neur* 2000; 22:410-412

- (24) Chang EL, Rubin PA. Bilateral multifocal hemangiomas of the orbit in the Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Ophtalmology* 2022; 109:537-541
- (25) Akutko K, Krzesiek E, Pytrus T, Iwańczak B. Blue rubber bleb naevus syndrome. A rare cause of bleeding from the gastrointestinal tract. Case report. *Pol Merkur Lekarski*. 2012; 32:394-396.
- (26) Li Z, Yuan H, Yu D, Ngotta Victor N, Chen Y et al. The surgery for blue rubber bleb nevus síndrome. *Ann Med Surg* 2015; 5:93-96  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2015.12.062> . Acceso Sept 2016
- (27) Real Martinez CA, Rocha Rodrigues M, Tiemi Sato D, Pedroso Silveira Jr P, et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome as a Cause of Lower Digestive Bleeding. *Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Surgery* 2014, AID 683684, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/683684> . Acceso Sept 2016
- (28) De Bona M, Bellumat A, De Boni M. Capsule endoscopy for the diagnosis and follow up of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Dig Liver Dis* 2005; 37:451-453
- (29) Lin L, Yue M, Zhe S, Bingling Z, et al .The imaging feature in capsule endoscopy on Maffucci syndrome with intestinal hemangioma. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 281-282
- (30) Ng WT, Kong CK . Argon Plasma Coagulation for Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome in a female Infant . *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13:137-139.
- (31) Wonaga JL, Fernández S, Barsanti A, Viola LA. Una causa infrecuente de anemia ferropénica: blue rubber bleb nevus síndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79:151-152 . <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.01.001> . Acceso Sept 2016
- (32) Ashok V, Badakali BC, Meenakshi B, Badakali A. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome - A Rare Cause of Anemia in Children. *Surg Radiol Anat* 2013;2:13-15 . [http://www.ijars.net/articles/PDF/1959/4040\\_E\(C\)\\_PF1\(R\)\\_F\(P\)\\_PF\(A\)\\_OLF.pdf](http://www.ijars.net/articles/PDF/1959/4040_E(C)_PF1(R)_F(P)_PF(A)_OLF.pdf)  
Acceso Sept 2016
- (33) Zahedi MJ, Darvish Moghadam S, Seyed Mirzaei SM, Dehghani M, et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome as a rare Cause of Iron Deficiency Anemia: a Case Report and Review of Literature. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5: 235-9.
- (34) Gutiérrez S E, J Benjamín Ortiz López. Síndrome de Bean: Patología potencialmente fatal de fácil diagnóstico. *Cir Plast* 2008;18:28-31
- (35) Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, Perdu J, et al. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch Dermatol* 2008; 144: 861–867.
- (36) Mogler C, Beck C, Kulozik A, Penzel R, Schirmacher P, et al. Elevated expression of c-kit in small venous malformations of blue rubber bleb nevus syndrome. *Rare Tumors* 2010; 2:e36  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994504/pdf/rt-2010-2-e36.pdf>  
Acceso Julio 2016
- (37) Amanda Oakley A. Venous malformation. *DermNet New Zealand*

<http://www.dermnetnz.org/vascular/venous-malformation.html> . Acceso Julio 2016

(38) Molgó M, Salomone C, Musalem A , Zuleta A. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber): a propósito de un caso. *Dermatol Pediatr Lat* 2004; 2:130-138

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dpl/v02n02/pdf/a05.pdf> . Acceso Julio 2016

(39) Kechichian E, Haber R, Tomb R. First Case of Maffucci Syndrome Associated with Multiple Epidermal Nevi. *J Clin Exp Dermatol* 2016; 7:1000359  
Res 7: 359. doi:10.4172/2155-9554.1000359 . Acceso Sept 2016

(40) Shepherd V, Godbolt A, Casey T. Maffucci's syndrome with extensive gastrointestinal involvement. *Australas J Dermatol* 2005; 46: 33-37.

(41) Andrade F P, Leitao MC, Donato A, Freitas D. Endosonography in the diagnosis of blue rubber bleb nevus syndrome: an uncommon cause of gastrointestinal tract bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28:262-265.

(42) González D, Elizondo BJ, Haslag S, Buchanan G et al. Chronic subcutaneous octreotide decreases gastrointestinal blood loss in blue rubber-bleb nevus syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:183-188.

(43) Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014; 0:F1–F7. doi:10.1136/archdischild-2014-306197. Acceso Sept 2016

(44) Holmes WJM, et al. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating Infantile Haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64:445-451  
doi:10.1016/j.bjps.2010.07.009 . Acceso Sept 2016

(45) Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, Subotic U, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr* 2011;170:493–501. DOI 10.1007/s00431-010-1324-2. Acceso Sept 2016

(46) Cardoso, H, Dias, J A, Silva M, Vilas-Boas F, et al. Successful treatment with sirolimus of a patient with Blue Rubber Bleb Nevus syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31: 519

(47) Adams DA, Trenor CC, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2016; 37: e20153257

(48) NOVA. <http://www.novanews.org/research/international-registry-for-blue-rubber-bleb-nevi>. Beth A Drolet, M.D drolet@mcw.edu . Acceso Sept 2016 .