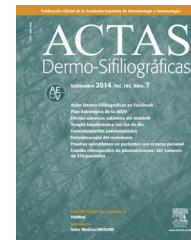




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Rapamicina para el tratamiento del síndrome del nevus azul en tetina de goma



Rapamycin in the Treatment of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome

Sr. Director:

El síndrome del nevus azul en tetina de goma, síndrome de Bean o *Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome* (BRBNS) es una enfermedad congénita poco frecuente, caracterizada por la presencia de múltiples malformaciones venosas cutáneas y viscerales, sobre todo digestivas, que progresivamente van aumentando en número y tamaño¹. Habitualmente, sobre todo en los casos severos, estos pacientes desarrollan una anemia ferropénica crónica grave secundaria a los sangrados gastrointestinales recurrentes, siendo necesarias transfusiones repetidas y ferroteoría mantenida. No existe actualmente un tratamiento curativo. El tratamiento quirúrgico de las lesiones mediante enteroscopia y fulguración con arco de argón² o resecciones término-terminales del intestino³, puede ser necesario en los casos severos. También se ha descrito, con resultados poco satisfactorios, el tratamiento con fármacos antiangiogénicos como corticoides, propranolol o interferón alfa. Recientemente se ha publicado la eficacia de la rapamicina oral en 2 casos de BRBNS^{4,5}.

Presentamos el caso de un recién nacido a término con una tumoración congénita de 7 cm localizada en la región fronto-orbitaria. La lesión ocluía el ojo izquierdo (fig. 1A) y fue extirpada a los 5 días de vida. La histología evidenció la presencia de vasos dilatados de endotelio fino, calcificaciones y reacción granulomatosa. La anamnesis descartó problemas durante la gestación o el parto, así como antecedentes familiares de anomalías vasculares. No se realizó estudio histológico de la placenta.

A los 4 meses apareció una tumoración subcutánea azulada y blanda en la zona de la cicatriz, asociada a múltiples pápulas azuladas de 0,2-0,5 cm de diámetro de predominio en tronco y extremidades. Con la sospecha de síndrome del nevus azul en tetina de goma, se realizó una endoscopia digestiva que reveló múltiples malformaciones vasculares localizadas a lo largo de todo el intestino. En los años sucesivos las lesiones cutáneas (fig. 1B) e intestinales

(fig. 1C) fueron aumentando progresivamente en número y tamaño causando dolor y limitación de la marcha, compromiso nervioso y articular, así como episodios recurrentes de hemorragia digestiva severa. Secundariamente a los sangrados digestivos el paciente desarrolló una anemia ferropénica grave, precisando transfusiones repetidas y ferroteoría oral y endovenosa. Algunas de las lesiones cutáneas sintomáticas fueron tratadas mediante exéresis o esclerosis. A los 6 años se realizó ablación por láser de las malformaciones intestinales, consiguiendo una respuesta parcial con recidiva posterior. Dada la mala evolución del paciente y la persistencia de la anemia, que hizo necesaria la administración de ferroteoría endovenosa y más de 3 transfusiones en el último año, se decidió a los 8 años de edad iniciar tratamiento con rapamicina oral a una dosis inicial de 0,05 mg/kg. La dosis se tuvo que reducir rápidamente a la mitad (0,025 mg/kg) debido a la presencia de niveles de rapamicina elevados en sangre, consiguiendo entonces niveles en rango adecuado. La tolerancia al tratamiento fue buena sin ser objetivados efectos adversos. Las lesiones cutáneas mejoraron discretamente, mientras que los niveles de hemoglobina se normalizaron desde el primer mes, sin ser necesarias más transfusiones sanguíneas tras 12 meses de tratamiento mantenido.

La rapamicina (sirolimus) es un fármaco inmunosupresor que actúa inhibiendo la vía mTOR (del inglés mammalian target of rapamycin), utilizado clásicamente por vía oral para evitar el rechazo en el trasplante renal. Dadas sus propiedades antineoplásicas al inhibir la neoangiogénesis y la proliferación de células tumorales, se ha evidenciado su utilidad en la disminución del número y tamaño de los tumores en los pacientes afectados de esclerosis tuberosa⁶⁻⁸ y también de algunas anomalías vasculares severas^{9,10}. En abril de 2012 se publicó por primera vez la eficacia de rapamicina a dosis de 0,05-0,1 mg/kg en la reducción del tamaño de las lesiones cutáneas y reducción del sangrado digestivo en un paciente afecto de BRBNS. Más recientemente, en noviembre de 2013, se ha reportado su uso exitoso a una dosis de 4 mg en la resolución de una anemia crónica en una paciente de 18 años afectada de BRBNS.

En nuestro caso una dosis menor de rapamicina (0,025 mg/kg) también ha sido efectiva, consiguiendo frenar las hemorragias digestivas, normalizando las cifras de hemoglobina y evitando la necesidad de posteriores transfusiones.

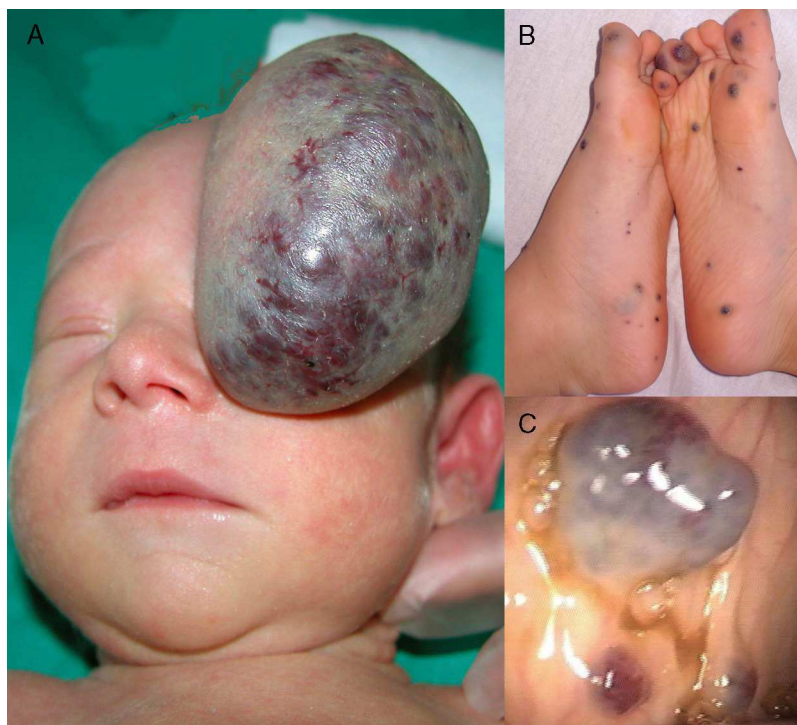


Figura 1 A) Tumor vascular grande pediculado con telangiectasias superficiales, de color azul-purpúreo en el centro y pálido en la periferia, semejando un hemangioma tipo RICH. B) Múltiples lesiones cutáneas azuladas típicas del síndrome del nevus azul en tetina de goma en los pies. C) Malformaciones venosas en el tubo digestivo.

Es posible que, en el futuro, el estudio de la expresión de las proteínas de la vía mTOR en las lesiones cutáneas permita predecir la respuesta a los fármacos que frenan su activación como rapamicina, temsirolimus, everolimus u otros.

Conclusión

La rapamicina parece ser una alternativa terapéutica en el síndrome del nevus azul en tetina de goma. Sin embargo, son necesarios más estudios que corroboren su eficacia y permitan establecer la pauta de dosificación en esta rara entidad.

Bibliografía

1. Del Pozo J, Gómez-Tellado M, López-Gutiérrez JC. Malformaciones vasculares en la infancia. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:661-78.
2. Ramírez M, López Gutiérrez JC, Díaz M, Soto C, Miguel M, de la Torre Ramos CA, et al. Bean or blue rubber bleb nevus syndrome. Presentation of 6 patients. *Cir Pediatr.* 2010;23:241-4.
3. Fishman SJ, Smithers CJ, Folkman J, Lund DP, Burrows PE, Mulliken JB, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome. Surgical eradication of gastrointestinal bleeding. *Ann Surg.* 2005;241:523-8.
4. Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: Successful treatment with sirolimus. *Pediatrics.* 2012;129:e1080-4.
5. Warner B, Butt A, Cairns S. Sirolimus (SRL or rapamycin) is a successful treatment for recurrent iron deficiency anaemia in Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome (BRBNS). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 [Epub ahead of print].
6. Knöpfel N, Martín-Santiago A, Bauza A, Hervás JA. Rapamicina-tópica al 0,2% para el tratamiento de angiofibromas faciales y maculas hipomelanóticas en la esclerosis tuberosa. *Actas Dermosifiliogr.* 2013.
7. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2006;59:490-8.
8. Cabrera López C, Martí T, Catalá V, Torres F, Mateu S, BallarínCastán J, et al. Effects of rapamycin on angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Nefrología.* 2011;31:292-8.
9. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57:1018-24.
10. Kai L, Wang Z, Yao W, Dong K, Xiao X. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140:471-6.

L. Ferrés-Ramis^a, N. Knöpfel^b, J.A. Salinas-Sanz^a
e A. Martín-Santiago^{b,*}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anahsd@telefonica.net
(A. Martín-Santiago).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.05.006>