Dalla pelle all'intestino: le diagnosi differenziali di una sindrome rara

ELISA BENELLI[1], CHIARA PIEROBON[1], ANDREA TADDIO[1], MASSIMO MASCHIO[2], IRENE BERTI[2], STEFANO MARTELOSSI[2], ALESSANDRO VENTURA[1], MARCO CARBONE[3]

[1]Clinica Pediatrica, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Università di Trieste
[2]Clinica Pediatrica, [3]SC Ortopedia Pediatrica, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

La diagnosi finale è di una malattia rara che sarà difficile incontrare nella pratica clinica. Ma la lettura è di un estremo interesse perché si tratta di un percorso clinico, ricco di immagini, che parla di malformazioni vascolari (e della loro diagnosi differenziale) e delle cause di sanguinamento gastrointestinale.

R. 15 mesi, presenta dalla nascita una tumefazione sottocutanea della caviglia destra, che progressivamente è aumentata di dimensioni (max 11x7x4 cm) *(Figura 1)*. La lesione è di consistenza teso-elastica, non calda né eritematosa, di colore lievemente bluastro, non dolente alla palpazione e non si associa a limitazione funzionale né a dolore alla mobilizzazione attiva e passiva della caviglia. Dalla nascita presenta in diverse sedi (capo, collo, tronco, dita dei piedi) anche piccoli elementi bluastri, di pochi millimetri di diametro e di aspetto discheratosico, che nel tempo sono aumentati di numero *(Figura 2)*.

FROM SKIN TO GUT: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF A RARE SYNDROME
(Medico e Bambino 2013;32:167-172)

Key words
Blue rubber bleb nevus syndrome, Chronic sideropenic anemia, Blue skin lesion, Sirolimus

Summary
The paper describes a child with chronic sideropenic anemia, who from birth presented a venous lesion of the ankle, which relapsed after surgery removal, and multiple small blue skin lesions. Through the description of the case the differential diagnosis of major vascular malformations and of the most common causes of sideropenic anemia in children is discussed. Thanks to EGDS, colonoscopy and videocapsule endoscopy, multiple small venous lesions on the whole GI tract have been identified, thus blue rubber bleb nevus syndrome has been diagnosed. It is a rare disease characterized by the presence of polymorphic venous lesions affecting always skin and gastrointestinal tract, and, less often, also other districts. The severity of the disease is more often due to the amount of the intestinal blood loss. Actually, there is no curative therapy, but a recent work suggests that Sirolimus could be useful because of its antiangiogenetic power.

Verso quale patologia vi orientate?

La tumefazione perimalleolare di R. sembra essere di pertinenza del sottocutaneo, sia per la consistenza che per l'assenza di limitazione funzionale, iperemia e dolore ai movimenti articolari. L'obiettività indirizza verso l'ambito vascolare sia per il colorito bluastro che per la sensazione palpatoria, simile a quella delle varici venose. Le lesioni vascolari possono essere di natura proliferativa (emangiomi capillari) o malformativa (malformazioni vascolari); queste ultime si distinguono in base al tipo di vaso interessato *(Tabella I)*. Altre malformazioni (ad esempio un lipoma, un neurofibroma) sembrano invece improbabili sia per l'esordio neonatale che per la presenza di altre lesioni, seppur diverse, di natura vascolare.

Il quadro del nostro caso sembra quello di una malformazione venosa o arterovenosa, mentre è più difficile che si tratti di un emangioma capillare, perché congenito e persistente, inalterato anche oltre l'anno di età.

Le **macchie a vino porto** *(Figura*

TIPOLOGIA DELLE MALFORMAZIONI VASCOLARI

Origine	Esempi
Capillari	Macchie a vino porto o nevo flammeo
Venose	Malformazioni venose Angiocheratoma circoscritto (venule ipercheratosiche) Cute marmorata teleangectasica congenita *(congenital phlebectasia)*
Arteriose	Malformazioni arterovenose
Linfatiche	Malformazioni linfatiche superficiali (linfangioma circoscritto) Malformazioni linfatiche profonde con macro e/o microciti (igroma cistico)

Tabella I. Da Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed, modificato.



Figura 1. *Tumefazione teso-elastica della caviglia destra, non calda né eritematosa, che è progressivamente aumentata di dimensioni (max 11x7x4 cm).*

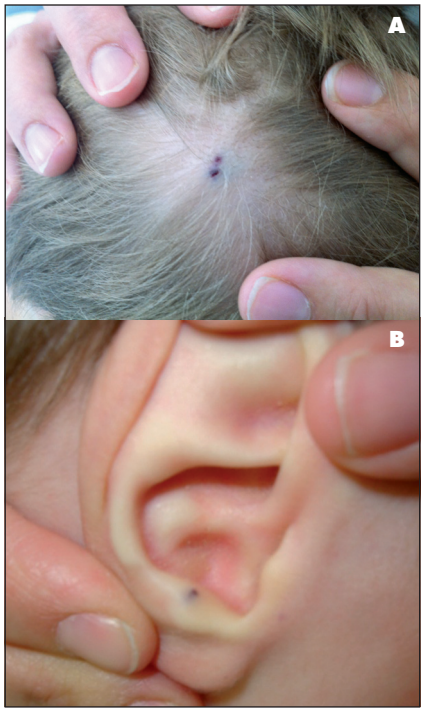


Figura 2. *Elementi cutanei puntiformi sul cuoio capelluto (A) e sul padiglione auricolare (B).*



Figura 3. *Macchia a vino porto della sindrome di Sturge-Weber.*

3) sono determinate da una dilatazione dei capillari presenti nel derma e si presentano come lesioni caratteristiche e difficilmente assimilabili a quelle del nostro caso: sono macchie nettamente circoscritte, presenti fin dalla nascita, piane, di dimensioni variabili e di colore rosa-viola. Inoltre sono spesso unilaterali e singole, non tendono a variare nel tempo le proprie dimensioni, anche se con la crescita possono diventare più scure, assumere una consistenza ad "acciottolato" e sanguinare spontaneamente. Le localizzazioni più frequenti sono testa e collo; in particolare, se coinvolge una branca del trigemino, è d'obbligo pensare alla sindrome di Sturge-Weber.

Le **malformazioni arterovenose** (MAV) sono delle comunicazioni dirette tra arterie e vene, che bypassano i capillari. Le MAV della pelle sono piuttosto rare e possono presentare alla palpazione una sensazione pulsatoria, dovuta alla presenza di vasi arteriosi.

Le **malformazioni venose** *(Figura 4)* sono rappresentate da una vasta gamma di manifestazioni cliniche: da piccoli noduli, contenenti un agglomerato di venule, a grosse e diffuse tumefazioni, che possono essere formate sia da una componente superficiale, simile alle vene varicose, che da una profonda. Queste rappresentavano la diagnosi principale ipotizzata in R., perché si tratta di lesioni congenite e con consistenza teso-elastica; la principale diagnosi differenziale è rappresentata dagli emangiomi.

Le **anomalie dei vasi linfatici** *(Figura 5)* sono di solito congenite, ma possono essere riconosciute nei primi anni di vita. La linfangiomatosi è solitamente caratterizzata dalla presenza di linfangiomi multipli, anche se queste malformazioni vascolari possono essere isolate. In circa la metà dei casi si trovano a livello di testa e collo e si presentano come masse morbide, indolori, transilluminabili se superficiali.

Lesioni su base linfatica, molto superficiali e microcistiche, con aspetto a "uova di rana" sono definite linfangiomi circoscritti.

L'associazione di malformazioni linfatiche, vascolari ed encondromi nodulari nelle metafisi o diafisi delle ossa lunghe è conosciuta come *sindrome di Maffucci*. Anche le lesioni vascolari di questa sindrome sono simili a quella della caviglia di R.: morbide, comprimibili, viola-bluastre, asintomatiche, e crescono in proporzione alla crescita del bambino; tuttavia l'encondromatosi multipla, criterio diagnostico necessario per la diagnosi, non era presente nel nostro paziente.



Figura 4. *Tumefazione sul palmo della mano dovuta a malformazione venosa. L'aspetto è di fatto simile a quello della tumefazione alla caviglia del nostro paziente (vedi Figura 1).*



Figura 5. *Linfangioma del volto.*

L'**emangioma** *(Figure 6 e 7)* capillare è un tumore benigno costituito da una proliferazione dell'endotelio vascolare che può essere presente alla nascita come precursore o, più comunemente, si manifesta tra il primo e il secondo mese di vita, aumenta di dimensioni nei mesi successivi, per poi regredire. È ragionevole ipotizzarlo poiché si tratta del più comune tumore dell'infanzia (è presente nell'1-2% dei neonati e nel 10% dei bambini caucasici nel primo anno di vita), può comparire in qualsiasi area del corpo, è comprimibile e protrudente. L'emangioma tuttavia è rosso e presenta una forma ben delimitata; la tumefazione della caviglia del nostro paziente invece è coperta da cute indenne e non è facilmente delimitabile.

Noi abbiamo ipotizzato che la lesione della caviglia fosse una **malformazione venosa** o **arterovenosa.** Le



Figura 6. *Tumefazione del volto rappresentata da un emangioma sottocutaneo.*



Figura 7. *Emangioma del collo.*

altre piccole lesioni cutanee bluastre del bambino, invece, sembravano essere di diversa natura, sia per l'aspetto che per l'evoluzione (sviluppate dopo la nascita, hanno un colorito rosso bluastro e una superficie ruvida). Queste potevano essere assimilate a emangiomi capillari o ad angiocheratomi; questi ultimi apparivano più probabili per la ruvidezza delle lesioni e la mancata tendenza all'aumento di dimensioni.

Fatta la vostra ipotesi che indagini richiedereste?

Noi abbiamo eseguito prima una ecografia della tumefazione perimalleolare (che ha mostrato un quadro compatibile con lesione vascolare avvolgente il tendine di Achille) e quindi abbiamo eseguito una RMN che ha confermato il sospetto di lesione vascolare venosa *(Figura 8)*.

Che ipotesi formulate a questo punto? Chiedereste ulteriori indagini?

L'ipotesi più probabile, per quanto riguarda la tumefazione della caviglia, era che si trattasse di una lesione venosa. Abbiamo eseguito una ecografia addominale per escludere la presenza di masse comprimenti i vasi femorali, che è risultata nella norma. Abbiamo ritenuto infine verosimile che le piccole lesioni bluastre fossero angiocheratomi.



Figura 8. *Risonanza del piede con lesione vascolare avvolgente il tendine d'Achille.*

Intraprendereste qualche provvedimento terapeutico?

Per il persistere della tumefazione, con problemi nell'indossare le calzature e dolore saltuario alla deambulazione, la tumefazione alla caviglia è stata asportata. L'esame istologico della lesione è risultato compatibile con malformazione arterovenosa con aree di trombosi organizzata.

La lesione dopo l'asportazione, che non era stata radicale per la vicinanza con il tendine d'Achille, è recidivata, ostacolando nuovamente l'uso di calzature. Pur non orientati verso un emangioma capillare, abbiamo effettuato un tentativo con propranololo nella speranza di poter risparmiare un secondo intervento; tuttavia questa terapia non ha modificato le dimensioni della lesione perimalleolare per cui abbiamo eseguito un secondo intervento chirurgico e il referto istologico ha confermato la diagnosi di malformazione arterovenosa.

Ma… la storia non finisce qui…

Durante l'esecuzione di esami ematici di routine, è stata rilevata una lieve anemia microcitica con bassa ferritinemia (Hb 9,5 g/dl, MCV 60 fl, ferritina 4,9 ng/mlL); per tale ragione R. ha iniziato una supplementazione orale con ferro, con parziale risposta. Dopo circa 1 anno dall'inizio della supplementazione marziale, si è deciso di interromperla, data la normalizzazione dell'emocromo. In seguito alla sospensione però R., che ormai ha 3 anni, presenta una severa anemia microcitica (Hb 6,4 g/dl, HTC 25,7%, MCV 52 fl, ferritina 2,5 ng/ml) con restante emocromo, indici di flogosi, e aptoglobina nella norma.

Quali potrebbero essere le cause dell'anemia sideropenia cronica?

Le cause di anemia sideropenica cronica sono sostanzialmente inquadrabili in due categorie principali: malassorbimento o perdita intestinale.

Il malassorbimento appariva poco probabile sia per l'ottima crescita del bambino che per l'assenza di sintomi associati. Tra le cause di malassorbimento abbiamo escluso tuttavia una celiachia (anti-tTG ed EMA negativi) e una malattia infiammatoria cronica intestinale (indici di flogosi negativi, calprotectina fecale negativa). Abbiamo quindi considerato le principali cause di perdita ematica gastrointestinale in età prescolare che sono riportate nel *Box 1.*

Abbiamo eseguito una esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS), una colonscopia e un esame con videocapsula che hanno rivelato, a carico di stomaco, antro prepilorico, duodeno, ileo e colon, numerose lesioni mucose bluastre, rilevate, con diametro di circa 3-5 mm, comprimibili, con piccoli vasi venosi visibili, alcune tendenti al sanguinamento (*Figure 9 e 10*).

Questo reperto ci ha permesso di porre diagnosi di **"blue rubber bleb nevus syndrome"**, una condizione rara, caratterizzata dalla presenza di lesioni vascolari diffuse a livello sistemico, ma sempre coinvolgenti cute e tratto gastrointestinale.

Alla ricerca di altre localizzazioni di malattia, note in letteratura, abbiamo eseguito: ecocardiogramma, RM cerebrale, consulenza oculistica, laringo-

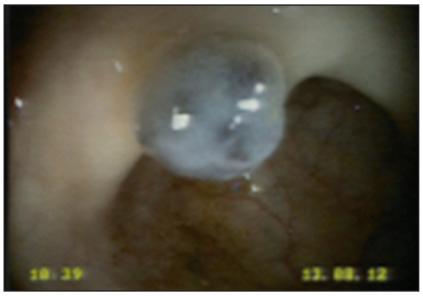


Figura 9. *Lesione a "bolla blue" della mucosa colica all'endoscopia.*

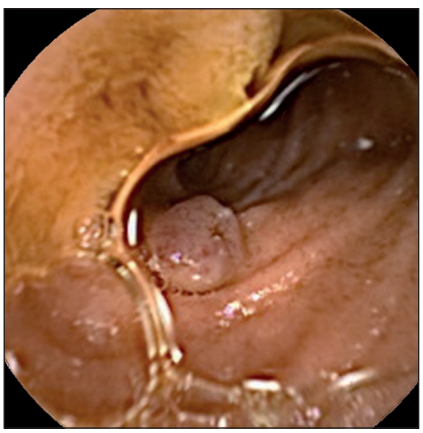


Figura 10. *Lesione superficiale mucosa, di aspetto polipoide, bluastra, visualizzata alla videocapsula.*

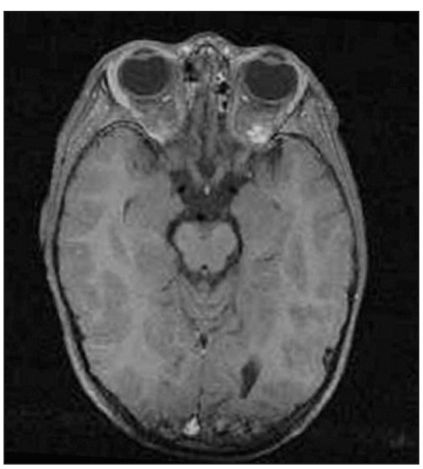


Figura 11. *RMN cerebrale con formazione disomogenea a livello dell'orbita sinistra.*

scopia ed ecografia addominale. Le indagini sono risultate negative, eccetto che per il riscontro alla RMN cerebrale di una piccola formazione disomogenea (diametro di 15x14x11 mm), a livello dell'orbita sinistra, compatibile con localizzazione angiomatosa *(Figura 11)*.

Box 1 - PRINCIPALI CAUSE DI SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE CRONICO IN ETÀ PEDIATRICA

Esofagite da reflusso: questa condizione nei bambini, a differenza che negli adulti, è una condizione estremamente rara, se non inesistente, in assenza di condizioni predisponenti (grave cerebropatia, pregressa atresia esofagea).

Ulcera peptica, gastrite: sono condizioni molto rare nei bambini, per lo più transitorie e secondarie ad abuso di farmaci. Condizioni più rare sono rappresentate da gravi infezioni virali in pazienti immunocompromessi (CMV, HSV) e dalla sindrome di Zollinger-Ellison, caratterizzata dall'aumentata produzione di gastrina da parte di un tumore neuroendocrino.

Varici esofagee: condizione rara e secondaria a ipertensione portale, per cui si associa a splenomegalia.

Polipo giovanile: è una lesione frequente (1% dei bambini in età pre- e scolastica) e tipicamente si manifesta con sanguinamento rettale (presente nel 90% dei casi) e/o abbondante muco nelle feci. Nella maggior parte dei casi si tratta di lesioni isolate, ma in caso di polipi multipli è necessario considerare l'ipotesi di una poliposi familiare (ad esempio la sindrome di Peutz-Jeghers che si caratterizza per pigmentazioni mucocutanee di colore blu-marrone scuro, localizzate attorno agli orifizi).

Iperplasia nodulare linfoide: si tratta di un processo reattivo benigno, tipico del bambino tra i 2 e i 6 anni di età. Generalmente coinvolge il colon e si manifesta con dolore addominale e sanguinamento rettale. Spesso è scatenato da infezioni gastrointestinali, per lo più virali, ma tra le cause vanno considerate anche la giardiasi e l'intolleranza alle proteine del latte vaccino; quest'ultima condizione è tipica del bambino del primo anno di vita. Nella maggior parte dei casi è una condizione idiopatica, che tende a risolversi spontaneamente con l'età.

Diverticolo di Meckel: condizione frequente (2% della popolazione) che, data la presenza di mucosa gastrica eterotopica sanguinante, può manifestarsi con un quadro di anemia sideropenica.

Emorroidi interne: condizione secondaria a una storia importante di stipsi che generalmente si manifesta con rettorragia.

LA BLUE RUBBER BLEB NEVUS SYNDROME

La *blue rubber bleb nevus syndrome* (BRBNS) è una patologia estremamente rara (in letteratura sono stati descritti circa 200 casi), caratterizzata da multiple malformazioni venose coinvolgenti sempre la pelle e il tratto gastro-intestinale e, meno frequentemente, anche altri organi.

È una malattia congenita e, nella maggior parte dei casi, sporadica, anche se è stata descritta una variante a trasmissione autosomica dominante[1]; la sindrome non è associata a difetti genetici noti e la patogenesi non è ancora nota. Questa condizione colpisce egualmente entrambi i sessi.

Il sintomo d'esordio, nella maggior parte dei casi, è il riscontro di anemia microcitica cronica, conseguente al sanguinamento occulto delle lesioni venose, che possono essere presenti in qualsiasi tratto del tubo digerente[2-4]. Talvolta il quadro può esordire con una complicanza, come rettorragia o melena, occlusione intestinale da invaginazione o volvolo, infarto o emorragia intestinale[5].

Le lesioni cutanee hanno un aspetto molto variabile: generalmente sono di consistenza gommosa e vescicolosa, di colore blu, soffici e comprimibili, e possono avere dimensioni diverse. Alcuni Autori le hanno classificate in tre distinte tipologie[6]: la prima è rappresentata da grandi malformazioni venose deturpanti che possono aumentare di dimensioni e ostacolare i tessuti vitali; la seconda da raccolte sanguigne bluastre a pareti sottili, facilmente comprimibili, e che si riempiono lentamente con il rilascio della pressione; infine, l'ultima tipologia è costituita da macule o papule irregolari blu-nerastre, che raramente impallidiscono con la pressione digitale. Come nel nostro caso, le piccole lesioni puntiformi, simili ad angiocheratomi, sono presenti dalla nascita o nella prima infanzia, tendono a incrementare in numero e dimensioni con l'età e a recidivare dopo

l'escissione chirurgica. Le lesioni di dimensioni maggiori, corrispondenti ai primi due tipi descritti, possono essere asintomatiche, ma comunemente provocano dolore per la contrattura della muscolatura adiacente e possono accompagnarsi a iperidrosi o a trombosi.

È descritta l'associazione tra le piccole lesioni cutanee e le malformazioni vascolari sottocutanee più grandi, proprio come abbiamo riscontrato nel nostro paziente[3,7]. Comuni sono il dolore articolare e la limitazione funzionale provocata dalle localizzazioni periarticolari delle lesioni venose. Sono descritti in letteratura rari casi di evidente deformazione ossea che può essere conseguenza della pressione esercitata dalla massa vascolare sull'osso adiacente o, al contrario, essere costituita da ipertrofia dell'osso causata dall'incrementato apporto vascolare[8].

Il sistema nervoso centrale, come abbiamo visto, può essere interessato dalla presenza delle malformazioni venose caratteristiche della malattia; ciò accade in meno del 20% dei casi. Queste lesioni tendono a restare misconosciute fino a tarda età, ma il loro manifestarsi può essere drammatico: possono infatti esordire con un'emorragia cerebrale acuta ed essere fatali[9], oppure provocare segni neurologici focali, atassia, demenza e nistagmo.

Infine è nota la presenza di lesioni venose a carico di fegato e milza (7% dei casi), occhio (2% dei casi), rene e vie urinarie (2% dei casi), e occasionalmente a carico di altri visceri come cuore, polmone e tiroide[10]; è nota anche una possibile piastrinopenia associata a coagulopatia da consumo[6].

Mortalità e morbilità dipendono dall'estensione del coinvolgimento viscerale e nella maggior parte dei casi sono correlate con l'entità delle perdite ematiche intestinali[3].

Nessuna trasformazione maligna delle lesioni è stata documentata, non sembra perciò esserci il rischio di un'evoluzione neoplastica.

QUANDO PENSARE ALLA DIAGNOSI

In caso di lesioni cutanee bluastre, presenti dalla nascita o dai primi anni di vita, simili ad angiocheratomi, che tendono ad aumentare di numero e dimensioni, associate ad anemia sideropenica cronica non rispondente alla terapia marziale. È possibile l'associazione con masse sottocutanee più voluminose, anch'esse di natura vascolare e congenite, come nel caso di R.

LA GESTIONE TERAPEUTICA

L'endoscopia rappresenta non solo il *gold standard* per la diagnosi delle lesioni gastrointestinali, ma anche il primo approccio terapeutico, permettendo di intervenire precocemente sulle lesioni, attraverso la coagulazione con argon plasma, la fotocoagulazione laser, la scleroterapia o la legatura delle lesioni[11]. Anche l'ispezione con videocapsula deve essere considerata nell'iter diagnostico, per poter valutare il piccolo intestino.

Per quanto riguarda le lesioni cutanee bluastre di piccole dimensioni è utile una consulenza dermatologica con dermatoscopia: essa potrebbe rilevare lacune color porpora e aree omogenee di colore blu brillante, alcune delle quali separate da bande lineari bianche[12]. L'esame istologico delle lesioni cutanee è utile, ma non dirimente, nell'identificare il tipo di malformazione: a livello del derma reticolare si evidenzia una proliferazione vascolare disordinata con vasi venosi dilatati e spazi lacunari, separati da strutture lineari fibrose.

Infine le immagini radiografiche sono utilizzate per valutare l'eventuale presenza di lesioni scheletriche associate e la RMN per individuare altre lesioni viscerali, in particolare quelle cerebrali.

La diagnosi rimane dunque clinica e si basa sull'associazione di questi elementi caratteristici.

Il trattamento della malattia è per lo più sintomatico[10]. Le lesioni cutanee, se non sono esteticamente deturpanti e non determinano limitazioni funzionali, non necessitano di alcun trattamento. La resezione chirurgica, infatti, è considerata una terapia eccessivamente aggressiva e non risolutiva, poiché, come abbiamo detto, le lesioni tendono a recidivare.

Per quanto riguarda l'anemia microcitica, invece, è possibile tentare un trattamento endoscopico delle lesioni. Nei casi non risolutivi è utile ricorrere

Box 2 - RAPAMICINA E NEOANGIOGENESI

La rapamicina *(Sirolimus)* è un farmaco appartenente alla famiglia dei macrolidi, che tuttavia attualmente è utilizzato per lo più come farmaco antitumorale o immunosoppressore (sia nella terapia dei trapianti d'organo che delle malattie immunomediate). Agisce sul recettore mTOR *(mammalian Target of Rapamycin)*, costituito da due complessi molecolari (mTORC-1 e mTORC-2) e implicato nel controllo di numerose vie di segnale che controllano proliferazione, crescita e apoptosi cellulare[15].

La rapamicina inibisce entrambi i recettori, mentre l'everolimus, un farmaco della stessa famiglia, blocca solamente mTORC-1.

Il primo complesso, mTORC-1, è capace di integrare segnali, provenienti dall'esterno e dall'interno della cellula, legati allo stato energetico, alla presenza di nutrienti e fattori di crescita, controllando la sintesi proteica. La sua attività è stimolata, ad esempio, da insulina, fattori di crescita, siero-aminoacidi (in particolare la leucina), stress ossidativo e al contrario inibita da un basso livello di nutrienti, da una carenza di fattori di crescita, dalla caffeina, oltre che dalla rapamicina.

La funzione di mTORC-2, invece, non è ancora del tutto chiara: una volta attivato dallo stress ossidativo, sembra possedere la capacità di attivare delle vie di segnale che porterebbero alla formazione di HIF-1 alfa, fattore inducibile dall'ipossia, promotore dell'angiogenesi.

L'inibizione di mTOR, quindi, determinerebbe non solo la diminuzione della proliferazione delle cellule tumorali, ma anche il blocco del processo di neoangiogenesi, utile per evitare la diffusione di metastasi. Le proprietà antiangiogenetiche della rapamicina si sono dimostrate efficaci anche in alcune anomalie vascolari[16] come il sarcoma di Kaposi, lesione infiltrativa che invade oltre alla cute anche il tessuto sottocutaneo e il piano muscolare. Recenti studi hanno dimostrato inoltre l'efficacia della rapamicina nella terapia dell'angiofibromiolipomatosi polmonare[17], dell'angiolipoma renale[18] e anche dell'astrocitoma subependimale a cellule giganti, manifestazioni frequenti nei pazienti con sclerosi tuberosa[19]. Infine è stata dimostrata l'efficacia di questo farmaco nella terapia dei tumori presenti nella neurofibromatosi[20].

MESSAGGI CHIAVE

- La *blue rubber bleb nevus syndrome* è una patologia rara, a patogenesi ignota, caratterizzata dalla presenza di lesioni vascolari cutanee e intestinali di dimensioni, forma e consistenza variabili.
- Va sospettata in ogni bambino con anemia sideropenica e lesioni cutanee bluastre, multiple, isolate o associate a tumefazioni sottocutanee di origine venosa.
- Le lesioni visibili entrano in diagnosi differenziale con molte altre condizioni, ma la diagnosi rimane comunque clinica.
- L'esame endoscopico e l'ispezione tramite videocapsula, oltre a confermare la diagnosi, permettono un approccio terapeutico delle lesioni intestinali, che sono quelle più importanti dal punto di vista prognostico.
- Devono sempre essere indagate le altre possibili localizzazioni viscerali (occhio, SNC, cuore, addome, ...).
- La terapia è per lo più sintomatica (supplementazione di ferro, trattamento endoscopico delle lesioni intestinali), ma recentemente l'uso del *Sirolimus*, un farmaco anti-angiogenetico, si è dimostrato efficace nel mantenere stabili i livelli di emoglobina.

alla supplementazione marziale o, nei casi più gravi, alle trasfusioni di emazie.

Alcuni Autori hanno proposto e sperimentato, nei casi più severi, un trattamento sistemico con cortisonici, interferon alfa e vincristina, senza tuttavia aver riscontrato risultati soddisfacenti[3,4,10]. Anche la somministrazione sottocute di octreotide è stata sperimentata per cercare di tamponare il sanguinamento intestinale cronico di una paziente con BRBNS che richiedeva trasfusioni frequenti[13]; l'efficacia di questo approccio, tuttavia, non sembra convincente per il breve tempo di follow-up (sole 4 settimane).

Recentemente una segnalazione[14] ha evidenziato un'ottima risposta dell'anemia sideropenica alla terapia con rapamicina (*Sirolimus*), un farmaco con attività antiangiogenetica (vedi il *Box 2* per un approfondimento sulla rapamicina e sul razionale del suo utilizzo in alcune manifestazioni della sclerosi tuberosa e nei tumori associati alla neurofibromatosi di tipo 1)[15-20].

Data la storia di importante anemizzazione di R. e la numerosità delle lesioni gastrointestinali, che rende impossibile un trattamento endoscopico risolutivo, abbiamo deciso di avviare un trattamento con questo farmaco. Attualmente il bambino è in terapia da 6 mesi con *Sirolimus* e ferro per os: non ha mai presentato effetti collaterali e l'emocromo appare stabile due mesi dopo la sospensione della supplementazione marziale per os (Hb 11,8 g/dl, MCV 70 fl, ferritina 44,4 ng/ml).

Conflitto di interesse: Nessuno

Indirizzo per corrispondenza:
Elisa Benelli
e-mail: *elisa.benelli@gmail.com*

Bibliografia

1. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (Bean Syndrome). McKusick V (Ed). Medelian inheritance in man, 11th ed. Baltimore MD: John Hopkins University Press, 1994:212-3.
2. Ertem D, Acar Y, Kotiloglu E, Yucelten D, Pehlivanoglu E. Blue rubber bleb nevus syndrome. Pediatrics 2001;107(2):418-20.
3. Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano A. Blue rubber bleb nevus syndrome. Acta Paediatr 2010;99(4):632-5.
4. Suksamanapun N, Trakarnsanga A, Akaraviputh T. Blue rubber bleb nevus syndrome. Endoscopy 2011;43 Suppl 2 UCTN:E411-2.
5. Esposito C, Giurin I, Farina A, et al. Blue rubber bleb nevus: an uncommon cause of intestinal intussusception. Eur J Pediatr 2012;171(7):1139-40.
6. Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF, et al. Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation. J Am Acad Dermatol 2004;50(5 Suppl):S101-6.
7. Ishii T, Asuwa N, Suzuki S, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1988;413(6):485-90.
8. Tzoufi MS, Sixlimiri P, Nakou I, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome with simultaneous neurological and skeletal involvement. Eur J Pediatr 2008;167(8):897-901.
9. Tomelleri G, Cappellari M, Di Matteo A, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome with late onset of central nervous system symptomatic involvement. Neurol Sci 2010;31:501-4.
10. Deng ZH, Xu CD, Chen SN, et al. Diagnosis and treatment of blue rubber bleb nevus syndrome in children. World J Pediatr 2008;4(1):70-3.
11. Fishman SJ, Smithers CJ, Folkman J, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: surgical eradication of gastrointestinal bleeding. Ann Surg 2005;241(3):523-8.
12. Turk BG, Turkmen M, Karaarslan IK, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report with dermatoscopic features. Clin Exp Dermatol 2011;36(2):211-3.
13. Gonzales D, Elizondo BJ, Haslag S, et al. Cronic subcutaneous octreotide decreases gastrointestinal blood loss in blue rubber bleb nevus syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33(2):183-8.
14. Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus. Pediatrics 2012;129(4):e1080-4.
15. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, et al. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. Ann Oncol 2005;16(4):525-37.
16. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008;358(2):200-3. doi: 10.1056/NEJMc072500.
17. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. Ann Oncol 2005;16(4):525-37.
18. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008;358:140-51.
19. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med 2010;363:1801-11.
20. Franz DN, Weiss BD. Molecular therapies for tuberous sclerosis and neurofibromatosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2012;12(3):294-301.