

Síndrome de Bean: Artículo de revisión

Bean Syndrome. A review

Yumiko Akaki Carreño,¹ Marianela Chávez Cárdenas,¹ Erika Ramírez Cortés,² Arturo Quizamán Martínez,³ Martha Guadalupe Pardo Castañeda,³ Mirna Toledo Bahena,⁴ Adriana Valencia Herrera,⁴ Carlos Mena Cedillos⁵

¹ Residente de 5to. año de Dermatología pediátrica Hospital Infantil de México Federico Gómez

² Dermatóloga pediatra egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez, alumna de la Maestría en Ciencias médicas y odontológicas y de la Salud

³ Dermatólogo pediatra egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez

⁴ Médico adscrito al Servicio de Dermatología Hospital Infantil de México Federico Gómez

⁵ Jefe del Servicio de Dermatología Hospital Infantil de México Federico Gómez

RESUMEN

El síndrome de Bean o *blue rubber bleb nevus syndrome* (BRBNS) es una entidad rara con patrón de herencia autosómica dominante,¹ la cual se caracteriza por presentar múltiples malformaciones venosas cutáneas y extracutáneas con predominio en el tracto gastrointestinal.² El diagnóstico es clínico e histopatológico; si presenta involucro gastrointestinal la endoscopia es el estándar de oro. La morbilidad y mortalidad dependen del involucro visceral.³

PALABRAS CLAVE: síndrome de Bean, blue rubber bleb nevus syndrome, angiomas.

ABSTRACT

Bean Syndrome or Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS) is an autosomic dominant rare condition. Characterized by multiple cutaneous and extracutaneous venous malformations Usually involving the gastrointestinal (GI) tract. Clinical diagnosis is confirmed by histopathology. The GI endoscopy is de gold standard. The morbility and mortality depends on visceral involvement.

KEYWORDS: Bean Syndrome, Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome, angiomas.

Introducción

El síndrome de Bean o BRBNS es un síndrome raro que se caracteriza por presentar malformaciones venosas cutáneas y viscerales, afectando principalmente el tracto gastrointestinal.¹ Fue descrito por primera vez por Gascoyen en 1860,^{4,5} sin embargo William B. Bean fue el que acuñó el término de “blue rubber bleb nevus syndrome” en 1958.⁶ Recientemente Rudolf Happle propone el nombre de “blue rubber bleb angiomatosis” en 2010, haciendo referencia al tipo de malformaciones que presenta.¹ La naturaleza de las malformaciones vasculares es venosa, siendo importante mencionar que la descripción original de Bean,^{5,7} y aún múltiples publicaciones recientes,⁸⁻¹⁸ han contribuido a generar confusión sobre la naturaleza real de las lesiones vasculares que se presentan en este padecimiento, ya que se refieren a las mismas como “hemangiomas”, probablemente aplicando la nomenclatura anterior que utilizaba el término de “hemangioma

cavernoso” para denominar a las malformaciones vasculares venosas.²

Epidemiología

Se han reportado 200 casos en la literatura mundial y la mayoría de los mismos se presenta espontáneamente, como una mutación de novo.² Sólo casos aislados sugieren un patrón de herencia autosómico dominante, como lo es un reporte de la presentación de la enfermedad a través de cinco generaciones de hombres y mujeres,⁸⁻¹² así como otros tres reportes de caso en que se documenta esta forma de transmisión.¹³⁻¹⁶ Por otra parte, sólo existe un estudio que describe una familia en la que exclusivamente sus miembros varones se encontraban afectados.¹⁷⁻²²

Etiología

La etiología se desconoce, pero se ha postulado que el locus para el gen donde se encuentra la mutación que

CORRESPONDENCIA

Mirna Toledo Bahena ■ mirnatoledo@gmail.com, Tel. 5554331566
Departamento de Dermatología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Del. Cuahtémoc, México, DF. CP 06720

genera esta entidad, puede encontrarse en el cromosoma 9p.

La enfermedad afecta ambos sexos por igual y se ha encontrado en población caucásica y japonesa con mayor frecuencia, siendo rara en raza negra.²³⁻²⁵

Manifestaciones clínicas

En cuanto a las características clínicas de las lesiones cutáneas, Bean describió tres tipos:⁷

Tipo I: Grandes malformaciones venosas, de color rojo oscuro a púrpura, "cavernosas", deformantes, que pueden incrementar su tamaño y condicionar una obstrucción de estructuras vitales. Suelen tener compromiso subcutáneo y su presencia se considera un signo cutáneo de afección gastrointestinal.^{7,25}

Tipo II: Son las más comunes en el BRBNS y se caracterizan por neoformaciones nodulares ahuladas, azuladas, llenas de sangre, de superficie gomosa, fácilmente depre-sibles, con llenado lento posterior a la presión. Este tipo de lesiones pueden ser asintomáticas, pero comúnmente se asocian a dolor espontáneo o desencadenado por presión; algunas veces se presenta hiperhidrosis en la superficie de las mismas (Fotografías 1 y 2).

Tipo III. Máculas o pápulas irregulares, de color que varía en tonos azul a negro, puntiformes, que pueden aparecer adyacentes o sobre una mácula azulada sin desaparecer a la presión.

De acuerdo con la descripción de Mejía y cols.²⁵ las estructuras vasculares dermatoscópicas en este síndrome

pueden ser: lagunas vasculares rojas y azules que corresponden a la proliferación de vasos dilatados superficiales y profundos, respectivamente, con divisiones de color blanco perlado, entre las lagunas lo que representa tejido fibroso en la dermis actúa como septos delimitándolas (Fotografía 3); también se describen estructuras circulares y en puntos, que pueden variar en color, desde rojo oscuro hasta violáceo lo cual sugiere hemorragia o trauma.

Las lesiones cutáneas usualmente se encuentran presentes desde el nacimiento o en edades tempranas y tienden a incrementar su tamaño y número con la edad,^{25,27} sin embargo la presentación en la edad adulta, así como la resolución espontánea de las mismas, se ha descrito también en algunos casos.⁷ Pueden presentarse en cualquier parte de la superficie cutánea, siendo más frecuente en las extremidades superiores, el tronco y el periné; las lesiones acrales son raras y pueden asociarse a alteraciones ortopédicas como deformidad ósea y fracturas como consecuencia de la presión del hueso por una masa vascular adyacente, hipertrofia ósea como resultado de incremento en la vascularidad y dolor, disminución de la movilidad y, en raras ocasiones, deformación o degeneración articular como consecuencia de la afección extra o intraarticular.^{3,28} El tamaño puede variar de 1 mm a 10 cm de diámetro; generalmente no presentan sangrado espontáneo, pero sí en relación a trauma y no se ha descrito su evolución a lesiones malignas.²

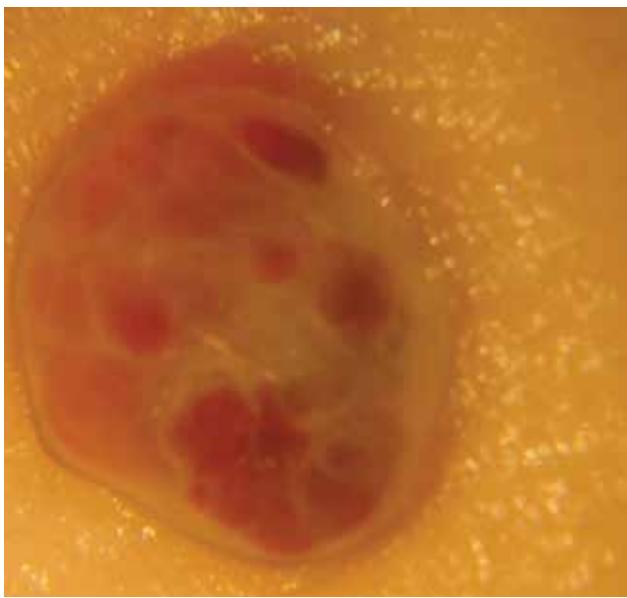
La afección del tracto gastrointestinal consiste en malformaciones venosas que principalmente afectan el intesti-



Fotografía 1. Malformaciones venosas cutáneas. Paciente con síndrome de Bean.



Fotografía 1. Malformación venosa cutánea. Paciente con síndrome de Bean.



Fotografía 3. Dermoscopía de malformación vascular. Paciente con Síndrome de Bean

tino delgado, sin embargo se han descrito en cualquier parte, desde la boca hasta el ano. Las lesiones pueden aparecer desde la infancia hasta la edad adulta, generalmente son múltiples y sangran con frecuencia, condicionando anemia crónica por deficiencia de hierro, resultado de pérdida sanguínea oculta o hemorragia masiva que puede resultar en anemia aguda y datos de choque hipovolémico. Las lesiones intestinales pueden también originar dolor abdominal, invaginación intestinal, volvulus, infartos intestinales o prolapsio rectal; por lo tanto, el dolor abdominal o signos de obstrucción intestinal en estos pacientes siempre deberá evaluarse cuidadosamente.^{27,29,30}

Además de la afección cutánea y del tracto gastrointestinal, se han descrito lesiones en sistema nervioso central, ojos, nasofaringe, glándulas suprarrenales, riñón, corazón, pulmón, pleura, vejiga, útero, mesenterio, peritoneo, pene, tiroides, paratiroides, hígado, bazo y músculo esquelético.³¹⁻³⁷ De acuerdo con la localización, las lesiones pueden presentar sangrado y múltiples manifestaciones secundarias como son proptosis intermitente, hematuria, epistaxis, hemoptisis, hemotorax, hemopericardio, crisis convulsivas, espasticidad, ataxia y debilidad.^{25,6,38} Las lesiones que rodean la médula espinal pueden condicionar compresión de ésta.³⁰ También se ha reportado en al menos tres pacientes,^{39,41} trombocitopenia y coagulopatía por consumo crónico, como se observó en este paciente.

En cuanto a la evolución de la enfermedad, lo característico es que persista a lo largo de toda la vida, sin embargo se ha reportado regresión espontánea en algunos

casos.⁷ El BRBNS se ha asociado con otras entidades como son meduloblastoma cerebelar,⁴² leucemia linfocítica crónica e hipernefroma,⁴³ carcinoma de células escamosas⁵ y angioqueratoma difuso.⁴⁴

Diagnóstico

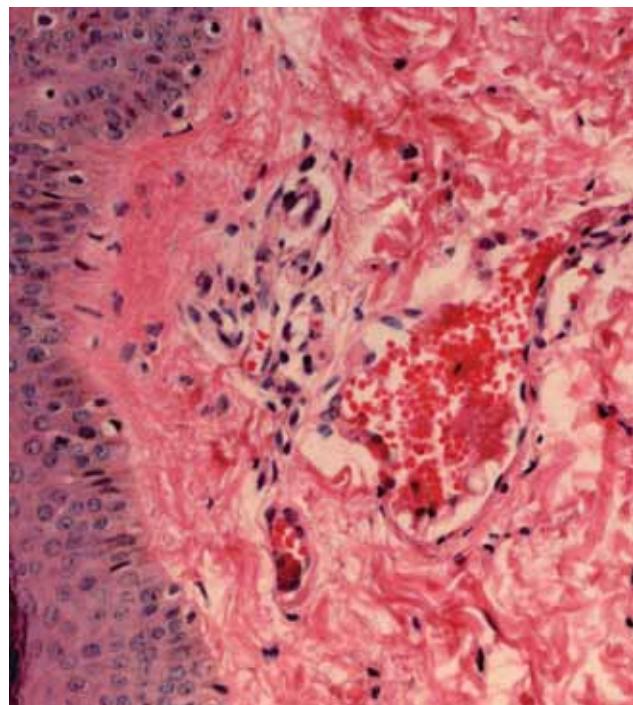
El diagnóstico se basa inicialmente en el hallazgo de las lesiones cutáneas características. La evaluación de los pacientes debe incluir historia clínica completa, biometría hemática y sangre oculta en heces para detectar anemia y sangrado gastrointestinal crónico. La evaluación gastrointestinal debe incluir radiografía simple de abdomen que puede orientar a pensar en flebitis en lesión intestinal después de trombosis y organización en las mismas. En los estudios baritados es posible detectar defectos de llenado o “pólips” sésiles con base ancha.^{2,31} La angiografía es una alternativa útil para visualizar las lesiones, fundamentalmente para detectar sitios de sangrado activo. La valoración endoscópica representa el estudio diagnóstico por excelencia para la visualización de lesiones, realización de biopsia y aplicación de métodos terapéuticos. La tomografía computada, pero principalmente el estudio de resonancia magnética, han demostrado ser métodos no invasivos útiles para detectar lesiones internas en pacientes y en familiares asintomáticos.²

Histología

Las lesiones cutáneas presentan diferentes patrones histológicos según su localización: las lesiones más superficiales localizadas en la dermis papilar se caracterizan por presentar canales vasculares irregulares de aspecto cavernoso, cuyas paredes son delgadas y que están revestidas por una sola capa de células endoteliales aplanas; en cambio las lesiones localizadas en dermis reticular y tejido celular subcutáneo presentan luces vasculares de paredes más gruesas con músculo liso en la media y una capa de células cúbicas (Fotografía 4). En las lesiones profundas la disposición de los vasos está íntimamente relacionada con las glándulas sudoríparas.^{45,46}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras entidades que presentan alteraciones vasculares en la piel, como son: Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber) en la cual existen lesiones cutáneas y viscerales que se caracterizan por ser puntiformes, lineales o en forma de araña y en raras ocasiones nodulares; histológicamente las telangiectasias están constituidas por conglomerados tortuosos de capilares dilatados de la red subpapilar, con paredes delgadas com-



Fotografía 4. Histopatología de malformación vascular. Paciente con Síndrome de Bean

puestas por una capa simple de células endoteliales; las características clínicas e histológicas permiten establecer la diferencia con esta entidad.⁴⁷ El síndrome de Mafucci es una displasia mesodérmica que se caracteriza por presentar discondroplasia de uno o más miembros y la presencia de múltiples condromas que condicionan anormalidades óseas, asociados a malformaciones vasculares venosas y/o linfáticas; el BRBNS difiere de esta entidad por la afección gastrointestinal y la ausencia de discondroplasia. Es de interés mencionar, que existe un caso descrito de síndrome de Mafucci asociado a síndrome de Bean (Bean-Mafucci).⁴⁶ El Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber denominado también como “nevo varicoso osteohipertrófico”, se caracteriza por tres signos fundamentales: malformación vascular capilar, várices e hipertrofia corporal segmentaria de partes blandas y óseas. Aún cuando en esta entidad se ha descrito sangrado de tubo digestivo resultante del compromiso de recto y colon, y que tanto el Síndrome de Bean como el de Klippel-Trenaunay-Weber pueden cursar con hemihipertrofia, las características clínicas e histológicas de las lesiones vasculares, así como la afección segmentaria permiten establecer la diferencia.^{2,45} Otras entidades que se asocian con lesiones vasculares como el Síndrome de Sturge Weber que se caracteriza por la asociación de mancha en vino de Oporto (malformación vascular capilar) de localización facial, malformación vascular leptomenígea y glaucoma ipsilateral y el Síndrome

de Von Hippel Lindau que presenta angiomas de retina, cerebro o bulbo raquídeo algunas veces asociada a mancha en vino de Oporto, se han propuesto también como diagnósticos diferenciales del BRBNS, sin embargo la topografía segmentaria de la afección cutánea, la afección extracutánea exclusiva en el sistema nervioso central y la clínica e histopatología distintiva de las lesiones vasculares permiten establecer la diferencia.^{2,45}

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones cutáneas está indicado sólo con fines cosméticos o cuando representan un problema funcional. Como opciones terapéuticas se han propuesto láser de rubí, argón y dióxido de carbono, electrodesecación, escisión quirúrgica y escleroterapia; sin embargo, el láser de luz pulsada parece lo más efectivo para remover lesiones múltiples sin recurrencias.⁴⁷

En cuanto a las lesiones gastrointestinales, en los casos en que existe pérdida sanguínea oculta o evidente, deberá indicarse suplemento oral de hierro y, cuando condicione descompensación hemodinámica, transfusión sanguínea. Para las lesiones gastrointestinales con sangrado activo se ha propuesto tratamiento con fotocoagulación endoscópica, láser Nd:YAG, escleroterapia, utilización de octreotide, ácido E-aminoacaproico y nadolol, excisión quirúrgica y resección intestinal, esta última en los pacientes con sangrado masivo, lesiones localizadas o invaginación intestinal.

Se ha propuesto como una opción terapéutica en pacientes con sangrado de lesiones cutáneas y gastrointestinales el uso de interferón, esteroides o ambos; sin embargo, aun cuando son efectivos para obtener estabilización de la enfermedad, e incluso remisión parcial de las lesiones, al suspender el tratamiento las lesiones vuelven a sus características iniciales; los autores que proponen este recurso,⁷ mencionan que mientras no exista otro tratamiento más eficaz, ésta puede ser una alternativa útil en casos con afección importante, como lo es nuestro paciente.

Las alteraciones ortopédicas pueden requerir terapia física, aplicación de vendajes de yeso seriados para corregir postura, tirantes, escisión quirúrgica y, en casos extremos, amputación.⁴⁸

El resto de los órganos afectados deberá recibir tratamiento en caso de presentar evidencia de sangrado de las lesiones y en casos de secuelas, fundamentalmente a nivel de sistema nervioso central, terapia física y rehabilitación.

REFERENCIAS

1. Happel R. "Type 2 segmental manifestation of "blue rubber bleb nevus syndrome": a reappraisal of 5 case report". *Eur J Dermatol* 2010; 20:266-268.

2. Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF, Paller AS, Nathanson L, Malicki D, et al. "Vascular malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation". *JAAD* 2004; 50 (Suppl 5):101-106.
3. Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano A. "Blue rubber bleb nevus Syndrome". *Acta Paediatr* 2010; 99: 632-635.
4. Gascocoyen M. "Case of naevus involving the parotid gland and causing death from suffocationnaevi of the viscera". *Trans Pathol Soc* 1860; 11: 267.
5. Bean WB. "Blue rubber bleb nevi of the skin and gastrointestinal tract". En: Bean WB. *Vascular Spiders and Related Lesions of the Skin*, Springfield, IL, Charles C Thomas Publisher, 1958:178-185.
6. González D, Elizondo BJ, Haslag S, Buhanan G. "Chronic subcutaneous octreotide decreases gastrointestinal blood loss in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome". *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 183-188.
7. Boente MC, Cordisco MR, Frontini MV, Asiai RA. "Blue Rubber Bleb Nevus (Bean Syndrome): Evolution of four cases and clinical response to pharmacologic agents". *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 222-227.
8. Place RJ. "Blue rubber bleb nevus syndrome a case report with long term follow-up". *Mil Med* 2001; 166: 728-730.
9. Sobottka-Ventura AC, Remonda L, Mojón DS. "Intermittent visual loss and exophthalmos due to the blue rubber bleb nevus syndrome". *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 132-135.
10. Arguedas MR, Shore G, Wilcox CM. "Congenital vascular lesions of the gastrointestinal tract blue rubber bleb nevus and Klippel-Trenaunay syndromes". *South Med J* 2001; 94: 405-410.
11. Watanabe Y, Sato M, Tokui K, Yukumi S, Koga S, Nezu K. "Multiendoscope-assisted treatment for blue rubber bleb nevus syndrome". *Surg Endosc* 2000; 14: 595.
12. Atten MJ, Ahmed S, Attar M, Richter III H, Mehta B. "Massive pelvic hemangioma in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome". *South Med J* 2000; 93: 1122-1125.
13. Watabe H, Kashima M, Baba T, Mizogushi M. "A case of unilateral dermatomal cavernous haemangiomatosis". *Br J Dermatol* 2000; 143: 888-891.
14. Wada O, Unno N, Matsuoka R, Taketani Y. "A case report pregnancy complicated by blue rubber-bleb nevus syndrome". *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:261-263.
15. Jain A, Kar P, Chander R, Khandpur S, Jain S, Prabhasch K. "Blue rubber bleb nevus syndrome a cause of gastrointestinal haemorrhage". *Indian J Gastroenterol* 1998; 17: 153-154.
16. Goraya JS, Marwaha RK, Vatve M, Trehan A. "Blue rubber bleb nevus syndrome a cause for recurrent episodic severe anemia". *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 14-26.
17. Kunishige M, Azuma H, Masuda K, Shigekiyo T, Kawai H. "Interferon alpha-2a therapy for disseminated intravascular coagulation in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome a case report". *Angiology* 1997; 48: 27-37.
18. Bak YT, Oh CH, Kim JH, Lee CH. "Blue rubber bleb nevus syndrome endoscopic removal of the gastrointestinal hemangiomas". *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 90-92.
19. Berlyn G, Berlyne N. "Anemia due to blue rubber bleb nevus syndrome". *Lancet* 1960; 2: 1275-1277.
20. Wlashe MM, Evans CD, Warin RP. "Blue rubber bleb naevus". *Br Med J* 1966; 2: 931-932.
21. Munkvad M. "Blue rubber bleb nevus syndrome". *Dermatologica* 1983; 167: 307-309.
22. Talbot W, Wyatt EH. "Blue rubber bleb naevi (report of a family in which only males were affected)". *Br J Dermatol* 1970; 82: 37-39.
23. Boon LM, Mulliken JB, Vakkula M, Watkins H. "Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p". *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1583-1587.
24. Gallione CJ, Pasik KA, Boon LM. "A gene for familial venous malformations maps to chromosome 9p in a second large kindred". *J Med Genet* 1995; 32: 197-199.
25. Mejía, RSA, Valencia HA, Escobar SA, Mena CC. "Pediatric dermoscopy as a diagnostic aid of vascular lesion in a case of a patient with Blue Rubber bleb nevus". *Pediatric Dermatology* 2008; 25 (2):270-72
26. Rodríguez D, Moraes B, Scoble F. "Blue Rubber bleb nevus syndrome". *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2000; 55 (1): 29-34.
27. Rehman S, Hazir F, Nisar B, Krishan J. "Blue rubber bleb nevus syndrome associated with severe GI bleeding requiring one hundred blood transfusions". *J Pak Med Asoc* 2003; 53: 570-573.
28. McCarthy JC, Goldberg MJ, Zimbler S. "Orthopaedic dysfunction in the blue rubber bleb nevus syndrome". *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 280-283.
29. Arguedas MR, Shore G, Wilcox M. "Congenital vascular lesions of the gastrointestinal tract: Blue rubber bleb nevus and Klippel Trenaunay syndromes". *South Med J April* 2001, 94 (4): 405-410.
30. Browne AF, Katz S, Miser J, Boles Jr. "Blue rubber bleb nevi as a cause of intussusception". *J Pediatr Surg* 1983; 18: 7-9.
31. McCauley RG, Leonidas JC, Bartoschesky LE. "Blue rubber bleb nevus syndrome". *Radiology* 1979; 133: 375-377.
32. Crespeau J, Poliquin J. "The blue rubber bleb nevus syndrome". *J Otolaryngol* 1981; 10: 387-390.
33. Carr MM, Jamieson CG, Lal G. "Blue rubber bleb nevus syndrome". *Can J Surg* 1996; 39: 59-62.
34. McKinlay JR, Kaiser J, Barret TL, Graham B. "Blue rubber bleb nevus syndrome". *Cutis* 1998; 62: 97-98.
35. McCannel CA, Hoening J, Umlas J, Woog J. "Orbital lesions in the blue rubber bleb nevus syndrome". *Ophthalmology* 1996; 103: 933-936.
36. Garen PD, Sahn EE. "Spinal Cord compression in blue rubber bleb nevus syndrome". *Arch Dermatol* 1994; 130: 934-935.
37. Satya-Murti S, Navada S, Eames F. "Central nervous system involvement in blue rubber bleb nevus syndrome". *Arch Neurol* 1986; 43: 1184-1186.
38. Langleben D, Wolkove N, Srolovitz H, Billick RC, Sheiner NM. "Hemothorax and hemopericardium in a patient with Bean's clue rubber bleb nevus syndrome". *Chest* 1989; 95: 1352-1353.
39. Hofhuis WJD, Orang AP, Bouquet J, Sinaasappel M. "Blue rubber-bleb naevus syndrome: report of a case with consumption coagulopathy complicated by manifest thrombosis". *Eur J Pediatr* 1990; 149: 526-528.
40. Lichtig C, Alroy G, Gellei B, Valero A. "Multiple skin and gastrointestinal haemangiomas (blue rubber-bleb nevus): report of a case with thrombocytopenia, hypercalcemia and coinciding cystic cell carcinoma". *Dermatologica* 1971; 142: 356-362.
41. Fretzin DF, Potter B. "Blue rubber bleb nevus". *Arch Intern Med* 1965; 116: 924-929.
42. Yacoub M, Gnaoul A, Abroug S. "The bluer rubber bleb nevus (Bear's syndrome): uncommon cause of gastrointestinal bleeding". *Ann Pediatr* 1993; 40: 157-161.
43. Shimada S, Namikawa K, Maeda K. "Endoscopic polypectomy under laparotomy throughout the alimentary tract for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome". *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 423-427.
44. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC. "Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a". *N Engl J Med* 1989; 320: 1197-1200.
45. Cordisco R. "Hemangiomas y malformaciones vasculares". En: Pueyo de Cisabé S, Massimo J. *Dermatología infantil en la clínica pediátrica*. Artes Gráficas Buschi, Argentina, 1999: 269-290.
46. Sakurane HF, Sugai T, Saito T. "The association of blue rubber bleb nevus and Maffucci's syndrome". *Arch Dermatol* 1967; 95: 28-36.
47. Olsen TG, Milroy SK, Goldman L, Fidler JP. "Laser surgery for blue rubber bleb nevus". *Arch Dermatol* 1979; 115: 81-82.
48. Weedon D. *Skin pathology*. 2a ed; Churchill Livingstone, China 2008: 1003.