

Zespół Beana (zespół gumiaстых pęcherzyków znamionowych)

Bean Syndrome (blue rubber bleb nevus syndrome)

Aleksandra Gawlikowska-Sroka¹✉, Barbara Glura², Małgorzata Mokrzycka², Tomasz Ociepa²

¹ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

² Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-242 Szczecin

✉ gawlikow@pum.edu.pl

ABSTRACT

The blue rubber bleb nevus syndrome or Bean syndrome is a rare disorder characterised by the presence of haemangiomas in the skin and gastrointestinal tract. These lesions are usually accompanied by chronic hypochromic anaemia resulting from gastrointestinal bleeding. The cause of this syndrome is unknown. It

mostly occurs as sporadic, but autosomal dominant inheritance has also been described. The diagnosis is based on endoscopy, magnetic resonance imaging and computer tomography. Treatment is usually symptomatic.

Keywords: blue rubber bleb nevus syndrome; Bean syndrome; haemangiomas; anaemia.

ABSTRAKT

Zespół gumiaстых pęcherzyków znamionowych (*blue rubber bleb nevus syndrome* – BRBNS) lub zespół Beana jest rzadkim zaburzeniem charakteryzującym się występowaniem naczynek w obrębie skóry i przewodu pokarmowego. Zmianom tym towarzyszy zwykle przewlekła niedokrwistość niedobarwliwa będąca skutkiem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Przyczyna BRBNS jest nieznaną. Najczęściej występuje w formie sporadycznej, ale opisywano również przypadki z autosomalnym dominującym sposobem dziedziczenia. W diagnostyce BRBNS podstawowymi badaniami są endoskopia, rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa. Leczenie zwykle jest objawowe.

Słowa kluczowe: zespół gumiaстых pęcherzyków znamionowych; zespół Beana; naczyńniaki; niedokrwistość.

WSTĘP

Zespół gumiaстых pęcherzyków znamionowych (*blue rubber bleb nevus syndrome* – BRBNS) lub zespół Beana jest rzadkim zaburzeniem charakteryzującym się występowaniem naczynek w obrębie skóry i narządów wewnętrznych. Po raz pierwszy został opisany w 1860 r. przez George'a Gascoyena [1, 2, 3, 4, 5, 6]. W 1958 r. William Bennett Bean dokładnie opisał zmiany skórne i wprowadził termin BRBNS, opierając się na wyglądzie zmian skórnych, ich kolorze, kształcie i strukturze [6].

W BRBNS zmiany mogą występować w różnych narządach (wątroba, płuca, mózg, macica, jelita, skóra, mięśnie szkieletowe). W zależności od lokalizacji powodują różnorodne objawy. Naczyńniaki najczęściej zlokalizowane są w obrębie przewodu pokarmowego [7, 8, 9]. Podkrwawiając, powodują niedokrwistość niedobarwliwą. Zwykle wielkość i liczba zmian naczynekowych koreluje z wiekiem. Nie stwierdzono samoistnej regresji zmian, co najwyżej ich zanikanie w wyniku wystąpienia wewnątrznaczyniakowej zakrzepicy. W BRBNS nie zaobserwowano transformacji nowotworowej zmian naczynekowych [3].

Zmiany skórne występują zwykle od urodzenia i mają tendencję do powiększania się, prowadząc do problemów natury

kosmetycznej. Zlokalizowane są przede wszystkim na tułowiu i kończynach, głównie górnych, rzadziej na twarzy [6]. Opisano trzy typy zmian: 1) drobne, ciemne zmiany naczynekowe o gładkiej lub lekko pomarszczonej powierzchni, blednące pod naciskiem i szybko powracające po jego ustąpieniu, 2) rozległe jamiste zmiany mogące uciskać na ważne struktury, 3) niebiesko-czarne nieregularne punktowe plamki lub grudki zlewające się ze znamionami barwnikowymi i rzadko blednące pod naciskiem [3, 6]. Zmiany skórne mogą być bolesne z powodu skurczów mięśni gładkich otaczających guzy naczynekowe. Może im towarzyszyć nadmierne pocenie z powodu pobudzenia gruczołów potowych [10], a tym samym problemy natury higieniczno-kosmetycznej.

Naczyńniaki przewodu pokarmowego mogą pojawiać się później, prowadząc do nawracających krwawień, przewlekłej anemii lub stanów ostrych, np. perforacji jelita czy niedrożności [11]. W obrębie przewodu pokarmowego malformacje naczynekowe najczęściej dotyczą jelita cienkiego, następnie okrężnicy. Najrzadziej spotykano zmiany w obrębie żołądka [9, 12]. W 59–64% przypadków zmiany obecne są w obrębie błony śluzowej jamy ustnej [13]. W przypadku zmian rozległych mogą występować problemy w żuciu i połykaniu.

Nie zaobserwowano związku pomiędzy liczbą zmian skórnych a liczbą naczynek w przewodzie pokarmowym. Odnotowano za to związek pomiędzy liczbą zmian w przewodzie pokarmowym a nasileniem niedokrwistości [2, 3]. Zmiany naczyniowe w przewodzie pokarmowym zwykle przyjmują jedną z dwóch form – grudki z ciemniejszą brodawką w środku lub płaskiej, polipowatej zmiany różnej wielkości [13]. Liczba zmian wzrasta wraz z wiekiem [14].

Występowanie naczynek w obrębie nosogardła może powodować problemy w intubacji i wykonywaniu zabiegów diagnostyczno-leczniczych [15].

Naczyniaki w obrębie układu nerwowego mogą powodować porażenia i niedowłady, padaczkę lub zaburzenie rozwoju psychofizycznego, a także demencję. Zmiany w obrębie narządu wzorku mogą prowadzić do ślepoty [5, 6, 11, 16].

Naczyniaki rozwijające się w obrębie stawów mogą być przyczyną zaburzeń wzrastania kości czy patologicznych złamań. Zmiany okołostawowe często wymagają amputacji [6, 9].

Przyczyna zespołu jest nieznana. Najczęściej występuje w formie sporadycznej, ale dziedziczenie autosomalne dominujące również było opisywane [6, 17]. W tych przypadkach stwierdzono mutację genu *9p21* lub *1p21-22*. W części przypadków wrodzonych jamistych malformacji naczyniowych wykazano obecność mutacji genu zwanego „globuliną” zlokalizowanego na 7q(CCM1), 7p(CCM2) lub 3q(CCM3). W przypadkach sporadycznych nie stwierdzono mutacji w obrębie CCM1 [18, 19].

W badaniach BRBNS stwierdzono nadekspresję receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (c-kit), co może wskazywać na jego udział w powstawaniu malformacji naczyniowych oraz wysoką ekspresję kinazy tyrozynowej [20].

Do tej pory opisano mniej niż 200 przypadków tej choroby. Opisy dotyczyły głównie rasy kaukaskiej i mieszkańców Japonii oraz USA. Zaledwie 3 przypadki wystąpiły u ludności rasy czarnej. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest podobna [5, 6]. Najstarszy opisywany pacjent miał 82 lata, a najmłodszym było nienarodzone jeszcze dziecko, u którego rozpoznano schorzenie dzięki zaawansowanym technikom radiologicznym [5]. W piśmiennictwie polskim opisywanych jest tylko kilka przypadków tej choroby [21].

DIAGNOSTYKA

W celu oceny lokalizacji i stopnia zmian naczyniowych w obrębie przewodu pokarmowego najczęściej wykonuje się endoskopię klasyczną lub kapsułkową, które stały się „złotym standardem” [22]. Dodatkowo wykonuje się również enteroskopię dwugalonową [23], kolonoskopię oraz scyntyografię znakowanymi technetem (^{99m}Tc) erytrocytami [1, 23, 24, 25]. Do badania przewodu pokarmowego szczególnie polecana jest endoskopia kapsułkowa ze względu na wysoką dokładność (91,1%), czułość (88,9%) i swoistość (95%) [15] oraz łatwiejszy sposób wykonania, zwłaszcza u małych dzieci [26, 27]. Badania radiologiczne, jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, są szczególnie użyteczne, gdy wyniki endoskopii są dwuznaczne lub

jest ona niemożliwa do wykonania [1]. Pozwalają one również na lokalizację zmian w innych układach i narządach, np. w obrębie mięśni, wątroby, śledziony, trzustki czy układzie nerwowym [2, 3, 28].

Zmiany skórne weryfikowane są podczas badania histologicznego.

U pacjentów z zespołem BRBNS powinna być okresowo kontrolowana morfologia krwi i wskaźniki gospodarki żelazowej oraz przeprowadzone badanie kału w kierunku krwi utajonej [29].

RÓŻNICOWANIE

Zmiany skórne występujące w BRBNS powinny być różnicowane: z mięsakiem Kaposiego, z zespołem Klippel-Trenaunay-Webera, z naczyniakiem łagodnym i tzw. *venous lake*, z guzkami naczyniakowatymi [5, 29], z zespołem Maffucciiego [30], w których występują skórne malformacje naczyniowe i dyschondroplazja, z zespołem Struge-Webera, Von-Hippel Lindau, Cobb (gdzie występują naczyniaki w obrębie centralnego układu nerwowego i siatkówki) oraz Weber-Rendu-Oslera [10].

LECZENIE

Leczenie BRBNS jest zwykle objawowe. Przewlekła niedokrwistość, w zależności od głębokości, wymaga wielokrotnych transfuzji preparatów krwi oraz suplementacji żelaza. W przypadku konieczności wielokrotnych transfuzji stosowano w leczeniu podskórne iniekcje z oktreotydu – analogu somatostatyny, który poprzez obniżenie trzewnego przepływu krwi i ciśnienia, zmniejsza utratę krwi przez malformacje naczyniowe. González-Pizarro i García-Fernández [31] uważają, że terapia oktreotydem w sposób istotny zmniejszyła liczbę transfuzji wykonywanych w ciągu roku u leczonych pacjentów, a w jednym przypadku całkowicie wyeliminowała konieczność zastosowania suplementacji preparatami krwi. Podobne wyniki oraz wzrost, a następnie stabilizację poziomu hemoglobiny uzyskali Rossini i wsp. [32].

Tzoufi i wsp. [11] opisywali dobrą odpowiedź po wprowadzeniu sterydoterapii systemowej oraz połączonej terapii interferonem alfa i oktreotydem.

W leczeniu z dobrym efektem stosuje się również winkrystynę [22] oraz coraz powszechniej rapamycynę (sirolimus) w małych dawkach. Rekomendowana dawka początkowa to 1,6 mg/m²/dobę w dwóch dawkach, co 12 godzin, którą redukuje się do 0,6 mg/m²/dobę w jednej dawce podawanej najlepiej rano [33, 34].

Bardzo często krwawienia z przewodu pokarmowego wymagają elektrokoagulacji endoskopowej, śródoperacyjnego zamknięcia naczyń lub ich podwiązania, nierzadko z częściową resekcją ściany przewodu pokarmowego [35, 36, 37]. Z dobrym skutkiem stosowane jest zamykanie zmian krioterapią i sklerotyzacja polidokanolem oraz koagulacja argonowa [38, 39].

ROKOWANIE

Rokowanie w BRNBS zależy przede wszystkim od lokalizacji, wielkości i liczby zmian oraz tendencji do krwawień [40, 41, 42].

PIŚMIENNICTWO

- Yarlagadda R, Menda Y, Graham MM. Tc-99m red blood cell imaging in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Clin Nucl Med* 2008;33(5):374-6.
- Akutko K, Krzesiek E, Iwańczak B. Blue rubber bleb naevus syndrome. *Pol Merkur Lekarski* 2012;33:226-8.
- Akutko K, Krzesiek E, Iwańczak B. Blue rubber bleb naevus syndrome – a rare cause of bleeding from the gastrointerstitial tract – case report. *Pol Merkur Lekarski* 2012;32:394-6.
- Maisnam I, Das T, Kundu AK, Ghosh A. Blue rubber bleb nevus syndrome causing refractory anaemia. *J Assoc Physicians India* 2010;58:246-9.
- Vaiphei K. Commentary on blue rubber bleb nevus syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2015;58(2):259-60. doi: 10.4103/0377-4929.155353.
- Krishnappa A, Padmini J. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(1):168-70. doi: 10.4103/0377-4929.59219.
- Bottero A, Benedetti L, Sasson L, Baylez M, Cordisco MR, Rubio M, et al. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding in Bean syndrome. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38(4):278-83.
- Shin SH, Chae HS, Ji JS, Kim HK, Cho YS, Chang ED, et al. A case of blue rubber bleb nevus syndrome. *Korean J Intern Med* 2008;23(4):208-12.
- Deng ZH, Xu CD, Chen SN. Diagnosis and treatment of blue rubber bleb nevus syndrome in children. *World J Pediatr* 2008;4(1):70-3.
- Dwivedi M, Misra SP. Blue rubber bleb nevus syndrome causing upper GI hemorrhage: a novel management approach and review. *Gastrointest Endosc* 2002;55(7):943-6.
- Tzoufi MS, Sixlimiri P, Nakou I, Argyropoulou MI, Stefanidis CJ, Siamopoulou-Mavridou A. Blue rubber bleb nevus syndrome with simultaneous neurological and skeletal involvement. *Eur J Pediatr* 2008;167(8):897-901.
- Mechri M, Soyer P, Boudiaf M, Duchat F, Hamzi L, Rymer R. Small bowel involvement in blue rubber bleb nevus syndrome: MR imaging features. *Abdom Imaging* 2009;34(4):448-51.
- 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(6):451-3.
- Suma GN, Ravi Prakash SM, Rao D, Goel S. A blue rubber bleb nevus syndrome: prominent oral findings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76(2):168-71.
- Gonzalez D, Elizondo BJ, Haslag S, Buchanan G, Burdick JS, Guzzetta PC, et al. Chronic subcutaneous octreotide decreases gastrointestinal blood loss in blue rubber-bleb nevus syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(2):183-8.
- Tomelleri G, Cappellari M, Di Matteo A, Zanoni T, Colato C, Bovi P, et al. A blue rubber bleb nevus syndrome with late onset of central nervous symptomatic involvement. *Neurol Sci* 2010;31:501-4.
- Zietz S, Happle R, Hohenleutner U, Landthaler M. The venous nevus: a distinct vascular malformation suggesting mosaicism. *Dermatology* 2008;216(1):31-6.
- Brouillard P, Ghassibe M, Penington A, Boon LM, Domp Martin A, Temple IK, et al. Four common globulin mutations causa two thirds of glomovenous malformations ("familia glomangiomas") evidence for a founder effect. *J Med Genet* 2005;42(2):e13.
- Chen DH, Lipe HP, Qin Z, Bird TD. Cerebral cavernous malformations: novel mutation in a Chinese family an evidence for heterogeneity. *J Neurol Sci* 2002;196(1-2):91-6.
- Mogler C, Beck C, Kulozik A, Penzel R, Schirmacher P, Kai B. Elevated expression of c-kit in small venous malformation of blue rubber bleb nevus syndrome. *Rare Tumors* 2010;30(2):e36. doi: 10.4081/rt.2010.e36.
- Samochocki Z, Dejewski J, Bogusławska-Walecka R, Wojtuń S, Koktyś R. Zespół naczyńiaków gumistych – opis przypadku. *Post Dermatol Alergol* 2008;25(2):83-6.
- Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano A. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Acta Paediatr* 2010;99(4):632-5.
- Thomson M, Venkatesh K, Elmalik K, van der Veer W, Jacobs M. Double balloon enteroscopy in children: diagnosis, treatment, and safety. *World J Gastroenterol* 2010;7,16,1:56-62.
- Das KJ, Sharma P, Naswa N, Soundararajan R, Kumar R, Bal C, et al. Hybrid SPECT-CT with 99mTc-labeled red blood cell in a case of blue rubber bleb nevus syndrome: added value over planar scintigraphy. *Diagn Interv Radiol* 2013;19(1):41-3.
- Gallego Peinado M, de Arcocha Torres M, López Casado MA, Custosio Rebollo Aguirre A, Santiago Chinchilla A, Llamas Elvira JM. Usefulness of labelled red-cell scintigraphy in blue rubber-bleb nevus syndrome. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28(1):18-21.
- Kopáčová M, Tachecí I, Koudelka J, Králová M, Rejchrt S, Bures J. A new approach to blue rubber bleb nevus syndrome: the role of capsule endoscopy and intra-operative enteroscopy. *Pediatr Surg Int* 2007;23(7):693-7.
- Badran AM, Vahedi K, Berrebi D, Catana D, De Lagausie P, Prouet L, et al. Pediatric ampullar and small bowel blue rubber bleb nevus syndrome diagnosed by wireless capsule endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(2):283-6.
- Ganesh R, Reddy M, Janakiraman L, Sathiyasekaran M. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Indian J Pediatr* 2014;81(3):317-8. doi: 10.1007/s12098-013-1312-4.
- Petros HM. What's your assessment? Blue rubber bleb nevus syndrome. *Dermatol Nurs* 2007;19(5):465-7.
- Shepherd V, Godbolt A, Casey T. Maffucci's syndrome with extensive gastrointestinal involvement. *Australas J Dermatol* 2005;46(1):33-7.
- González-Pizarro P, García-Fernández J. Blue rubber bleb nevus syndrome: airway management. *Paediatr Anaesth* 2010;20(3):285-7.
- Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M. Octreotide in the treatment of bleeding due to angiodysplasia of the small intestine. *Am J Gastroenterol* 1993;88(9):1424-7.
- Özgönenel B, Martin A. Low-dose sirolimus controls recurrent iron deficiency in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(11):2054-5. doi: 10.1002/pbc.25590.
- Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus. *Pediatrics* 2012;129(4):e1080-4.
- Ng EK, Cheung FK, Chiu PW. Blue rubber bleb nevus syndrome: treatment of multiple gastrointestinal hemangiomas with argon plasma coagulator. *Dig Endosc* 2009;21(1):40-2.
- Blaise S, Riom H, Charavin-Cocuzza M, Templier I, Zambelli L, Diamand JM. A blue rubber bleb nevus syndrome treated with polidocanol foam sclerotherapy. *Dermatol Surg* 2010;36(12):2067-8.
- Esposito C, Giurin I, Farina A, Ascione G, Miele E, Staiano A, et al. Blue rubber bleb nevus: an uncommon cause of intestinal intussusception. *Eur J Pediatr* 2012;171(7):1139-40.
- Stavropoulou E, Korfitis C, Christofidou E, Tzilalis VD, Rallis E. Blue rubber bleb nevus syndrome successfully treated with polidocanol sclerotherapy and cryosurgery. *Dermatol Surg* 2009;35(9):1442-4.
- Srinivas SM, Premalatha R. Blue rubber bleb nevus syndrome in a child. *J Clin Diagn Res* 2015;9(7):WD03-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/13097.6261.
- Korekawa A, Nakajima K, Aizu T, Nakano H, Sawamura D. Blue rubber bleb nevus syndrome showing vascular skin lesions predominantly on the face. *Case Rep Dermatol* 2015;29,7,2:194-8. doi: 10.1159/000438664.
- Kumar A, Negi SR, Vaishnav K, Jain K. Blue rubber bleb nevus syndrome: a rare case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2015;58(2):258-9. doi: 10.4103/0377-4929.155352.
- Jin J, Pan J, Zhu L. Therapy for hemangiomas of blue rubber bleb nevus syndrome in the small intestine with single balloon endoscopy. *Dig Endosc* 2015;7. doi: 10.1111/den.12522.