

12^a REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANOMALÍAS VASCULARES

23 - 24 DE OCTUBRE • ALICANTE



Índice

MALFORMACIONES CAPILARES

Síndrome MC-MAV2 asociado a mutación EPHB4	3
Niña con síndrome de Sturge-Weber en tratamiento con sirolimus	5
Estudio randomizado, con control intraindividual, comparativo de IPL (Nordlys by Ellipse) vs. láser de colorante pulsado (PDL) (Cynergy by Cynosure) en el tratamiento de las malformaciones capilares.	6
Facomatosis Cesioflammea con síndrome de Sturge Weber y sobrecrecimiento, incertidumbres en el manejo.	8

SOBRECRECIMIENTOS

PROS: PIK3CA related oxímoron spectrum	10
Manejo del paciente con Síndrome Proteus-like: un reto terapéutico	12

TUMORES

Pseudoafta de Bednar: Una presentación atípica de un tumor vascular	14
TUMOR VASCULAR DE CELULAS FUSIFORMES EN EL CONTEXTO DEL SÍNDROME DE MAFFUCCI: A PROPÓSITO DE DOS CASOS	16
HEMATOMA DE PARTES BLANDAS EN PACIENTE DE 70 AÑOS CON EVOLUCIÓN INESPERADA.	18
TRATAMIENTO DE GRANULOMAS PIOGÉNICOS INFANTILES CON TIMOLOL GEL 0,5%	20
DOLOR, HIPERHIDROSIS Y PROBABLE MALFORMACIÓN VASCULAR EN REGIÓN LUMBAR	21
Cervicalgía como manifestación inicial de un raro tumor vascular.	23

MALFORMACIONES VENOSAS

Malformación venosa verrucosa (MVV) asociada a sobrecrecimiento: a propósito de dos casos.	25
Malformación venosa verrucosa, a propósito de un caso.	27
Lesiones verrucosas de crecimiento progresivo en la pierna de una adolescente.	29
Crioablación en el tratamiento de las malformaciones de bajo flujo.	31
Experiencia en el abordaje, diagnóstico y tratamiento de malformaciones venosas verrugosas	33

TERMOGRAFÍA

La termografía como herramienta diagnóstica para la diferenciación de anomalías vasculares de alto y bajo flujo.	35
---	----

ESTUDIO PRECLÍNICO MV

Nuevos modelos preclínicos para el estudio de malformaciones vasculares	37
---	----

MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Evolución del tratamiento quirúrgico del linfedema genital.	39
Malformación linfática gigante desde el nacimiento hasta hoy. ¿Como seguimos?.	41
Mamá, sudo a medias	43
Hiperpigmentación tras esclerosis con bleomicina	45
SÍNDROME DE SCHIMMELPENNING-FEUERSTEIN-MIMS ASOCIADO A AGENESIA DE CISTERNAS LINFÁTICAS INGUINALES.	47

MAV

Tumoración sólida inguinal en un neonato. Dificultades para llegar a un diagnóstico correcto.	50
---	----

ANEURISMAS

ANEURISMAS MÚLTIPLES EN LA INFANCIAL	52
Manejo multidisciplinar del aneurisma aorta abdominal asociado al fibrosarcoma congénito	54



Síndrome MC-MAV2 asociado a mutación EPHB4

Marta García-Legaz Martínez¹, Álvaro Martínez Doménech¹, Raquel Pérez Rodríguez², Amparo Pérez Ferriols¹, Altea Esteve Martínez¹, Ana García Rabasco¹

1) Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia

2) Servicio de Genética, Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

El síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa (MC-MAV) presenta una herencia autosómica dominante, causada en el 50% de los casos por una mutación inactivadora del gen RASA1 que produce una sobreestimulación de la vía RAS/MAP. Se caracteriza por la aparición de malformaciones capilares (MC) múltiples, multifocales, de pequeño tamaño, con halo blanquecino, redondeadas, localizadas predominantemente en cara y extremidades. Se asocian con frecuencia a malformaciones (MAV) y fístulas arteriovenosas (FAV) en otras localizaciones (30%), por lo que se debe realizar exploración mediante pruebas de imagen para despistaje de las mismas.

Existen casos en los que no se identifica mutación en el gen RASA1, sin embargo, presentan mutaciones en el gen EPHB4, catalogándose como síndrome MC-MAV tipo 2 (MC-MAV2), el cual expresa características clínicas tanto del síndrome MC-MAV clásico o tipo I (MC-MAV1) como de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH).

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 11 años con MC redondeadas y halo blanquecino en periferia además de telangiectasias múltiples en área facial. Presenta manchas de Bier en extremidades y una FAV en la cara anterior de pierna derecha. No refiere episodios de epistaxis, cefalea ni otra clínica sugestiva de sangrado interno. Su hermano menor presenta 2 MC de pequeño tamaño y telangiectasias en dorso de manos. Su padre presenta una MC en la muñeca izquierda.

RESULTADOS

Al paciente se le realizó angio-RMN cerebral y espinal y ecografía abdominal, sin hallazgos patológicos. La ecografía doppler de rodilla demostró una FAV en la cara anterior de la pierna derecha. El estudio genético realizado para el gen RASA 1 resultó negativo en los 3 pacientes. Se amplió el estudio para genes asociados a THH, ACVRL (ALK1) y ENG con resultado también negativo, descartando esta enfermedad. Sin embargo, se detectó una mutación en heterocigosis en el gen EPHB4. El padre y el hermano menor también resultaron afectados de dicha mutación.

DISCUSIÓN

La mutación en EPHB4 tiene un significado incierto debido a la baja frecuencia de casos descritos en los que esta mutación se asocia al síndrome MC-MAV. Cuando esto ocurre, produce un síndrome MC-MAV2 que solapa características del MC-MAV1 y de THH. Por tanto, ante un paciente con sospecha de síndrome MC-MAV o THH con estudio genético negativo para los genes habituales, debemos sospechar y descartar mutaciones en el gen EPHB4.



BIBLIOGRAFÍA

1. Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2019 Sep;21(9):2007-2014. DOI: 10.1038/s41436-019-0443-z
2. Amyere, M., Revencu, N., Helaers, R., Pairet, E., Baselga, E., Cordisco, M., ... & Mazereeuw-Hautier, J. (2017). Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling. *Circulation*, 136(11), 1037-1048.
3. Yu, J., Streicher, J. L., Medne, L., Krantz, I. D., & Yan, A. C. (2017). EPHB 4 Mutation Implicated in Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: A Case Report. *Pediatric Dermatology*, 34(5), e227-e230.



Niña con síndrome de Sturge-Weber en tratamiento con sirolimus

Aniza Giacaman¹, José Antonio Salinas Sanz², Samuel Navarro Noguera²,
María de la Concepción Montis Palos¹, Ana Martín-Santiago¹

1) Departamento de Dermatología. Hospital Universitari Son Espases

2) Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitari Son Espases.

INTRODUCCIÓN

El sirolimus es efectivo en el tratamiento de algunas anomalías vasculares. Recientemente se ha descrito su uso en el síndrome de Sturge-Weber (SSW).

CASO CLÍNICO

Niña de 11 años con diagnóstico de SSW y antecedentes de crisis convulsivas durante la infancia con una buena respuesta al tratamiento farmacológico. Además glaucoma congénito en tratamiento tópico, que requirió varias intervenciones quirúrgicas. A la exploración física tenía una extensa malformación capilar hemifacial izquierda, que durante el último año se acompañó de una marcada hipertrofia de las partes blandas. Por este motivo se inició tratamiento con sirolimus 0.8 mg/m² cada 12 hrs, con buena tolerancia y sin efectos adversos significativos.

RESULTADOS

A partir del primer mes de tratamiento se observó una atenuación en el color de la mancha en vino de Oporto, que luego se acompañó de una disminución en el volumen de las áreas hipertróficas. También ha mejorado el control de la tensión intraocular, y la paciente refiere menor dificultad para realizar los deberes escolares.

DISCUSIÓN

El sirolimus parece ser una alternativa útil en el tratamiento de pacientes con SSW con afectación cerebral extensa o crisis convulsivas refractarias al tratamiento convencional, aunque actualmente la experiencia es limitada. En el caso de nuestra paciente lo utilizamos para frenar el aumento de los tejidos blandos asociados a la malformación capilar, logrando resultados satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

- Triana Junco PE, Sanchez-Carpintero I, Lopez-Gutierrez JC. Preventive treatment with oral sirolimus and aspirin in a newborn with severe Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Dermatol* 2019 Jul;36:524-527.
- De la Torre AJ, Luat AF, Juhasz C, Ho ML, Argersinger DP, Cavuoto KM, et al. A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* 2018 Jul;84:11-20.
- Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. Sturge-Weber Syndrome: A Review. *Actas Dermosifiliogr* 2017 Jun;108:407-417.



Estudio randomizado, con control intraindividual, comparativo de IPL (Nordlys by Ellipse) vs. láser de colorante pulsado (PDL) (Cynergy by Cynosure) en el tratamiento de las malformaciones capilares.

Caridad E. Morales Múnera¹, Esther Roe Crespo¹, Victoria L. Dávila Osorio², Eulalia Baselga Torres²

1) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau 2) Hospital Sant Joan de Deu

INTRODUCCIÓN

Las manchas en vino de oporto (MCVO) afectan al 0,5% de los recién nacidos; el tratamiento de elección es el laser PDL. El IPL podría ser una alternativa terapéutica válida para el tratamiento de las MCVO; Sin embargo, existen pocas publicaciones en las que se comparen ambos sistemas en el tratamiento de esta patología.

OBJETIVO:

Valorar la eficacia del IPL en el tratamiento del las MCVO frente PDL .

CASO CLÍNICO

Se seleccionaron los pacientes de la consulta de Dermatología Pediátrica del HSCSP con MCVO en cualquier localización programados para realizar tratamiento laser vascular bajo sedación. Tras obtener el consentimiento informado/asentimiento se dividió de manera randomizada la MCVO en dos mitades una para tratamiento con PDL Cynergy by Cynosure 585nm y la otra con IPL Nordlys by Ellipse/Candela PR 530nm o VL 650nm. La energía utilizada se ajustó para obtener un tono purpura inmediatamente después de la exposición a la fuente de luz. Se realizaron un mínimo de tres tratamientos separados entre 2-3 meses.

La mejoría en ambas mitades fue valorada comparando las fotografías tomadas al inicio y finalización del estudio por dos evaluadores ciegos en el momento de la evaluación, utilizando un score según el porcentaje de mejoría así: 0 = 0%; 1 = 1-10%, 2=11-20%, 3= 21-30, 4.....8=71-80%, 9= 81-90%; 10= 91-100% También valoramos el grado de satisfacción del paciente y/o sus acompañantes.

RESULTADOS

Se trataron 27 pacientes entre octubre de 2017 y junio de 2019. Se evaluaron únicamente 17 pacientes (8V:9M) con una media de edad de 4.4 años que cumplieron con mínimo 3 sesiones de laser y acudieron a la visita de finalización del estudio. Los pacientes al entrar en el estudio habían ya realizado una media de 4 sesiones previas de PDL.

Se objetivo una mejoría entre el 30-40% en la mitad tratada con IPL y de un 20-30% en la mitad tratada con PDL. Se utilizó la la prueba de rango con signos de Wilcoxon para datos apareados que reportó una P de 0,003 IC 95%.



DISCUSIÓN

Observamos un aclaramiento en la lesión en ambas mitades tratadas, en un mayor grado en aquellas zonas tratadas con IPL. El grado de satisfacción de los pacientes y/o padres fue alto para ambos tratamientos. Nuestros resultados con PDL se corresponden con lo publicado en la literatura. En cuanto al IPL obtuvimos unos resultados ligeramente superiores con IPL que PDL, y aunque la diferencia no sea tan significativa para el paciente al menos demuestra no inferioridad. Debemos de tener en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes entraron al estudio habiendo sido tratados previamente con PDL y es posible que los resultados.

Conclusión

El IPL utilizado a energías suficientes para obtener purpura es una alternativa válida al PDL en el tratamiento de MCVO en edad pediátrica

BIBLIOGRAFÍA

1. Comparison of intense pulsed light (IPL) and pulsed dye laser (PDL) in port-wine stain treatment. Michael Drosner et al. Medical Laser Application 23 (2008) 133 - 140.
2. Port Wine Stains: Comparison of intense pulsed light and pulsed dye laser. g. Hellbrügge et al. ASLMS, 31 March - 4 April, 2004.
3. Intense pulsed light source for the treatment of dye laser resistant port-wine stains. P. Bjerring et al. J Cosmetic & Laser Ther 2003; 5: 7-13.



Facomatosis Cesioflammea con síndrome de Sturge Weber y sobrecrecimiento, incertidumbres en el manejo

**Victoria Lucia Dávila Osorio¹, Nagore Gene¹, Cinzia Lavarino¹, Federico Ramos¹, Carolina Prat¹,
Maria Asunción Vicente¹, Eulalia Baselga¹**

1) Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La facomatosis cesioflammea se define como la coexistencia de una malformación capilar simple extensa asociada a una melanocitosis dérmica y que a su vez puede asociarse a otras alteraciones cutáneas (nevus *anemicus*, nevus de *spilus*, nevus epidérmico) o extra cutáneas. Se ha demostrado son el resultado de mutaciones somáticas activadores de GNAQ-GNA11 y en casos más raros en otros genes de la vía de señalización PICK3CA-mTOR.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de dos meses de vida, fruto de primer embarazo a término de padres no consanguíneos, valorada por el servicio de Dermatología de nuestro hospital por presentar desde el nacimiento una mancha vino de oporto generalizada, mancha mongólica aberrante en tronco, un nevus anémico en sien derecha, y sobr crecimiento en hemicara derecha, además de glaucoma congénito, para entonces ya corregido. Con diagnóstico clínico de facomatosis cesioflammea con síndrome de Sturge Weber y sobre crecimiento se solicitan estudios de extensión con resonancia nuclear magnética. Una semana posterior a esta visita, y aún sin estudio de imagen disponible, presenta el primer episodio convulsivo por lo que es ingresada para estudio. Se realiza RNM que evidenció extensa angiomatosis leptomenígea bilateral, más severa del lado derecho, con atrofia cortical e hipertrofia de venas del espacio subaracnoideo y subependimario. Se inició tratamiento anticonvulsivo con levetiracetam sin lograr remisión de las crisis convulsivas, se adicionó lacosamida sin remisión. Basados en la vía molecular implicada en la fisiopatología del síndrome de Sturge Weber, y la posibilidad de que mutaciones en GNAQ pudieran activar la vía del AKT, a través de unión directa del Plc3K y un único caso reportado en la literatura sobre la efectividad de inhibidores mTOR en síndrome de sturge weber se inició tratamiento con everolimus más terapia antiagregante con aspirina y laser vascular para la malformación capilar. Se tomó muestra de piel para estudio genético.

RESULTADOS

Remisión total de crisis convulsivas a los dos meses de inicio tratamiento con everolimus, sin presentar recurrencias a 10 meses de seguimiento clínico. Aclaramiento de lesiones en piel tratadas con PDL. Estudio genético (digital PCR) confirma mutación en GNAQ183.

DISCUSIÓN

Actualmente no existe consenso en la literatura sobre el tratamiento preventivo en el síndrome de Sturge Weber (SWS) ni el momento adecuado para realizar estudio de neuroimagen. Con este caso quisiéramos abrir la discusión sobre cuál sería el mejor momento para realizar una resonancia magnética, la indicación del tratamiento profiláctico con anticonvulsivos, aspirina e inhibidores del mTOR con el objetivo de evitar las convulsiones, y accidentes cerebrales vasculares.



BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas AC, Zeng Z, Rivière JB, O'Shaughnessy R, Al-Olabi L, et al. Mosaic Activating Mutations in GNA11 and GNAQ Are Associated with Phakomatosis Pigmentovascularis and Extensive Dermal Melanocytosis. *J Invest Dermatol.* 2016 Apr;136(4):770-778.
2. Triana Junco PE, Sánchez-Carpintero I, López-Gutiérrez JC. Preventive treatment with oral sirolimus and aspirin in a newborn with severe Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2019 Jul;36(4):524-527.
3. Bar C, Pedespan JM, Boccara O, Garcelon N, Levy R, Grévent D, Boddaert N, Nabbout R. Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Feb;62(2):227-233.
4. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al; GAS Consortium. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet.* 2019 Feb 16;393(10172):664-677.



PROS: PIK3CA related oxímoron spectrum

María del Carmen Sarmiento¹, Lucas Moratilla Lapeña¹, Karla Estefanía¹, María Velayos¹, María San Basilio¹, Carla Ramirez¹, Paloma Triana¹, Mercedez Diaz¹, Juan Carlos Lopez-Gutierrez¹

1) Hospital Universitario La Paz

INTRODUCCIÓN

Las vías moleculares afectadas en los síndromes de sobrecrecimiento segmentario están siendo ampliamente estudiadas, siendo una de las principales la relacionada con la mutación del gen PIK3CA (1). Esta kinasa regula las vías AKT/mTOR y otras como Rho/Rac1 (2), vía esencial para la proliferación celular (3).

Adicionalmente las mutaciones en PIK3CA, TEK y GNAQ, se han identificado en nuestra serie de 35 pacientes con hipocrecimiento, asociado a anomalías vasculares (4).

Recientemente, hemos objetivado un grupo de pacientes que bajo la misma mutación y diagnósticos clínicos presentan una intrigante asociación de sobrecrecimiento e hipocrecimiento, lo que en lenguaje literario se conoce como oxímoron. Concretamente, nuestros pacientes presentan hipoplasia del primer dedo del pie asociado a sobrecrecimiento del resto de la extremidad, lo cual resulta difícilmente comprensible.

CASO CLÍNICO

Presentamos 7 pacientes con fenotipo PROS, y sobrecrecimiento en miembro inferior, en cuyo seguimiento se ha apreciado el hipocrecimiento del primer dedo del pie.

RESULTADOS

Se trata de 4 mujeres y 3 hombres con edad media de 18 años en el momento actual. Cinco pacientes presentan confirmación genética de mutación en PIK3CA.

Actualmente una paciente está siendo tratada con Sirolimus, cuatro con Alpelisib, uno está fuera de seguimiento y una fallecida por tromboembolismo pulmonar.

DISCUSIÓN

La asociación de hiper e hipocrecimiento no es nueva, y se ha descrito en pacientes con CLOVES (hipoplasia o agenesia renal) y en pacientes con MCAP (hipoplasia o aplasia de cerebelo) (5). Además se evidencia hipoplasia de primer dedo del pie en el síndrome pie-mano-genital asociado a mutaciones en el gen HOXA13 entre otras alteraciones diversas de las zonas acras de las extremidades (6,7).

En la búsqueda de explicación a este raro fenómeno, podemos elucubrar que tanto factores embriológicos a la vez que genéticos influyen en este fenotipo resultante.

El desarrollo embriológico de las extremidades se inicia en la cuarta semana de gestación, siendo regulada su posición y morfología por los genes HOX (8). Además de esta vía molecular el desarrollo prenatal puede estar afectado por factores físicos, maternos o placentarios; mientras que la genética y epigenética continúan regulando el postnatal (9).

Si bien el tiempo y lugar de las mutaciones de un mismo gen pueden generar fenotipos opuestos entre sí, estos son excluyentes uno de otro y no se presentan espectros antagónicos en el mismo paciente. Es posible que la presencia de hipocrecimiento en el primer dedo del pie en un miembro con sobrecrecimiento pueda explicarse por alteraciones en el desarrollo embriológico.



BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mirzaa G, Conway R, Graham JM Jr, et al. PIK3CA Related Segmental Overgrowth. GeneReviews®. Seattle. 2013
- 2) Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711):540-546.
- 3) Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2052-2062.
- 4) Martínez-Glez V, Triana P, Rodríguez Laguna, L et al. Segmental Undergrowth associated with vascular anomalies: The great forgotten. Comunicación presentada en: Edición XXIII ISSVA International Online Workshop 2020. May 14-15; Columbia-Canada.
- 5) Gordo, G. Espectro de Sobrecrecimiento Asociado a PIK3CA: Expansión de fenotipo y genotipo, y desarrollo de un protocolo diagnóstico diagnóstico. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 2018.
- 6) Piazza L, Mauri J, and Almir A Urbanetz. Hand-foot-genital syndrome - analysis of two cases. *JBRA assisted reproduction*. 2018;22(2):157-159.
- 7) Pezzani L, Milani D, Manzoni F, et al. HOXA genes cluster: clinical implications of the smallest deletion. *Italian journal of pediatrics*. 2015;41(31):1-7.
- 8) Sadler T.W. *Langman Embriología médica*. 14va Edición. Wolters Kluwer; 2010.
- 9) Ezaki M. Insights into the pathogenesis of macrodactyly. *J Hand Surg Eur*. 2019 44(1):25-31.



Manejo del paciente con Síndrome Proteus-like: un reto terapéutico

**Cecilia Castellano Yáñez¹, Jesús Vicente Redondo Sedano¹, M^a Eunate Martí Carrera¹,
Lara Merino Mateo¹, Andrés Gómez Fraile¹, M^a Dolores Delgado Muñoz¹**

1) Servicio Cirugía Pediátrica, Hospital 12 de Octubre

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Proteus es una enfermedad infrecuente caracterizada por un crecimiento desproporcionado y asimétrico de una región corporal, asociado a otros hallazgos como nevus de tejido conectivo, nevus epidérmico lineal, lipomas y malformaciones vasculares de bajo flujo. Es causada por una mutación somática en el oncogen AKT1 que produce un mosaicismo en su activación. Su diagnóstico se basa en la presencia de ciertas características clínicas, englobándose como Síndromes Proteus-like a las patologías que no cumplan con estos criterios pero se enmarcan dentro del mismo espectro de síntomas. El manejo de este tipo de pacientes es individualizado y depende de los síntomas que se presenten en cada caso.

CASO CLÍNICO

Niña de 14 años, sin antecedentes de interés, que presenta desde el año de vida una asimetría del miembro inferior izquierdo a expensas de aumento de volumen, con implicación principal de muslo, pantorrilla y pie. A la exploración física se evidencia sobrecrecimiento de tipo lipomatoso, con colagenoma plantar.

Las pruebas de imagen muestran infiltración lipomatosa con afectación principal de los músculos glúteos y el compartimento posterior de la pierna. Debido a la importante limitación en la calidad de vida se han planteado excisiones seriadas del tejido hipertrófico con intención paliativa, precisando numerosas intervenciones para resección de grasa extrafascial e intrafascial, exéresis de piel redundante, e injertos cutáneos. A pesar del tratamiento, se ha objetivado progresión del sobrecrecimiento, que persiste en la actualidad.

RESULTADOS

Los sucesivos análisis histológicos de las distintas zonas reseçadas han mostrado, fundamentalmente, crecimiento de tejido fibroadiposo maduro, con zonas hamartomatosas parcheadas. El estudio genético ha sido negativo para mutaciones del PIK3CA, así como del gen AKT1.

En la actualidad, a pesar de las cirugías de debulking realizadas, el sobrecrecimiento es especialmente significativo en el pie, evidenciándose zonas de crecimiento de tejido lipomatoso en las regiones con mayor extirpación de tejido.

DISCUSIÓN

El sobrecrecimiento asimétrico y progresivo descrito en nuestra paciente, asociado a determinadas lesiones cutáneas, es característico de los síndromes Proteus-like. El tratamiento de estas entidades es individualizado, y en muchas ocasiones, de carácter paliativo. En nuestra paciente se han realizado 15 cirugías en total con intención de disminuir la masa lipomatosa, reducir la asimetría, y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, la progresión de la lesión es continua y no ha permitido una estabilidad sintomática hasta el momento, lo que convierte el caso en un reto diagnóstico y terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Hagen SL, Hook KP. Overgrowth syndromes with vascular malformations. *Semin Cutan Med Surg*. 2016 Sep;35(3):161-9. doi: 10.12788/j.sder.2016.049. PMID: 27607325.
- Rocha RCC, Estrella MPS, Amaral DMD, Barbosa AM, Abreu MAMM. Proteus syndrome. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):717-720. doi:10.1590/abd1806-4841.20174496
- Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [Updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020
- He M, Zhao W. Proteus syndrome of the foot: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2020 Sep;20(3):2716-2720. doi: 10.3892/etm.2020.8986. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32765766; PMCID: PMC7401487.
- [Www-uptodate-com.m-hdoct.a17.csinet.es](https://www.uptodate-com.m-hdoct.a17.csinet.es). 2020 [cited 2020 Oct 8]. Available from: https://www-uptodate-com.m-hdoct.a17.csinet.es/contents/capillary-malformations-port-wine-stains-and-associated-syndromes?search=proteus%20syndrome§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H3700642&source=machineLearning&selectedTitle=2~12&display_rank=2#H3700642

Pseudoafta de Bednar: Una presentación atípica de un tumor vascular

Jose Juan Parra García¹, Teresa Martinez Menchón¹, Nery Alfredo Mendez Aguirre², Marta Segado Sanchez¹, Miguel Lova Navarro¹, Gabriela Cortez Ledez³, Ana Galera Miñarro⁴, Joaquín Zamarro Parra⁵, Belen Ferri Níguez⁶, Jose Antonio Diaz Manzano⁷, Beatriz Mercader Rodriguez⁸

1) Servicio de Dermatología 2) Servicio de Cirugía Pediátrica 3) Servicio de Cirugía Maxilofacial 4) Servicio de Oncohematología infantil 5) Servicio de Neurorradiología intervencionista 6) Servicio de Anatomía Patológica 7) Servicio de Otorrinolaringología 8) Servicio de Pediatría 9) En representación del Comité de Anomalías Vasculares del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

INTRODUCCIÓN

La ulceración del paladar es un motivo de consulta infrecuente en un lactante. El origen suele ser infeccioso o de origen traumático (afta de Bednar) por el contacto con la tetina del biberón y/o chupetes no ortodóncicos durante la lactancia, siendo el origen tumoral una causa infrecuente de la misma

CASO CLÍNICO

Lactante mujer de 35 días remitida desde su pediatra de zona por ulceración en el paladar duro que no responde a tratamiento con antifúngicos acompañada de disminución de la ingesta e irritabilidad. A la exploración se observa una úlcera de 1 cm lateralizada al área izda del paladar con eritema perilesional. Se realizan cultivos bacterianos, PCR y serología herpética y de sífilis resultando todas las pruebas en rango normal. Se realizan pruebas de imagen TAC y RMN que detectaban una lesión polilobulada centrada en región esfenoidal izda con extensión del ápex del cono orbitario izdo de probable origen vascular no pudiéndose descartar origen neural de la misma. Además, se obtuvieron niveles de marcadores tumorales y catecolaminas urinarias. Se realizó durante 2 semanas un tratamiento inicial con propranolol y nueva prueba de imagen que no detectó cambios en el tamaño de la lesión. Por ello, finalmente y tras comité multidisciplinar se obtuvo una biopsia de la lesión previa embolización de la arteria maxilar cuyo estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de hemangioma infantil.

RESULTADOS

Presentamos un caso de hemangioma con afectación de macizo facial y cuyo motivo de consulta fue la aparición de una úlcera en el paladar. Esta presentación obligó a realizar un amplio diagnóstico diferencial, precisó de un tratamiento "ex juvantibus" con propranolol y finalmente de una biopsia para su diagnóstico definitivo. La paciente presenta una evolución favorable con dicho tratamiento.



DISCUSIÓN

El Hemangioma infantil es el tumor vascular más frecuente en la edad pediátrica siendo la ulceración una de sus principales complicaciones. Normalmente, los hemangiomas ulcerados son fácilmente diagnosticables al afectar a la superficie de la piel.

BIBLIOGRAFÍA

1- Nam SW, Ahn SH, Shin SM, Jeong G. Clinical features of Bednar's aphthae in infants. Korean J Pediatr. 2016 Jan;59(1):30-4



TUMOR VASCULAR DE CELULAS FUSIFORMES EN EL CONTEXTO DEL SINDROME DE MAFFUCCI: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

**Lucas Moratilla Lapeña¹, María del Carmen Sarmiento Caldas¹, Carla Ramírez¹, María San Basilio¹,
María Velayos¹, Karla Estefanía¹, Triana Paloma¹, Miguel-Ferrero Miriam¹, Díaz Mercedes¹,
López-Gutiérrez Juan Carlos¹**

1) Hospital Universitario La Paz

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Maffucci, es un síndrome genético esporádico caracterizado por la aparición de múltiples tumoraciones de estirpe condroide (encondroma) así como tumores vasculares (tumor vascular de células fusiformes). Puede asociarse a aparición de tumoraciones a nivel de otros órganos corporales (glioma, leucemia mieloide aguda, colangiocarcinoma intrahepático). La base genética de su patología tiene lugar en una mutación a nivel del exón 4 del gen del enzima isocitrato deshidrogenasa IDH1 e IDH2.

CASO CLÍNICO

Se analizaron los casos de un paciente de 41 años que presentó tumoraciones vasculares a nivel de las extremidades superiores y deformidad a nivel de las articulaciones de las mismas, así como lesiones condroides en extremidades; y el caso de una paciente de 9 años con presencia de encondromas a nivel de extremidades inferiores y tumoraciones vasculares en las mismas.

RESULTADOS

Varón de 41 años que debutó en 2001 con hemangiomas a nivel de miembro superior derecho con resección de las mismas. Presentó aparición posterior de nuevas lesiones con resección en 2004 y 2014. Debutó con cuadro de crisis hemipléjica a nivel facial izquierdo acompañado de crisis comicial en 2016, realizando resonancia magnética que evidenció tumoración a nivel de giro frontal superior derecho compatible con tumoración de estirpe glial. Intervenido el mismo año con resultado anatomopatológico de oligodendroglioma, actualmente libre de enfermedad. Seguimiento en nuestro centro por presencia de hemangiomas y encondromas múltiples. Intervenido hasta en dos ocasiones con resección de lesiones vasculares en miembro superior derecho. Los resultados de anatomía patológica revelaron tumor vascular de células fusiformes con presencia de la variante IDH1 del gen del enzima isocitrato deshidrogenasa. Mujer de 9 años que debutó con deformidad en extremidad inferior derecha que posteriormente se acompañó de aparición de tumoración vascular en miembro inferior derecho y deformidad a nivel de extremidad inferior izquierda. Intervenida en 2020 para exéresis de tumoración vascular con posterior colgajo a dicho nivel y resultado en anatomía patológica de tumor vascular de células fusiformes.



DISCUSIÓN

Los casos anteriormente expuestos ilustran el conjunto de patologías que se engloban dentro del Síndrome de Maffucci. Entre ellas podemos observar la presencia de encondromas múltiples, que en la mayor parte de los casos se sitúan en las extremidades de manera simétrica, así como malformaciones vasculares compuestas por tumores vasculares de células fusiformes; formando las entidades características de dicho síndrome y lo diferencian del síndrome de Ollier. Dentro del espectro del Síndrome de Maffucci también se encuentra la presencia de diversos tumores como gliomas, glioblastomas, leucemia mieloide aguda o colangiocarcinomas intrahepáticos. La presencia de la variante patológica del IDH1, y en menor frecuencia IDH2, permite ante un paciente con estas características establecer el diagnóstico definitivo de Síndrome de Maffucci, ya que dicha variante genética solo se encuentra presente en los tumores vasculares de células fusiformes. Es importante un seguimiento estrecho de estos pacientes puesto que en un alto porcentaje las lesiones condroides presentan riesgo de malignización.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Prokopchuk O, Andres S, Becker K, Holzapfel K, Hartmann D, Friess H. Maffucci syndrome and neoplasms: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2016 -2-27;9:126.
- (2) Pansuriya TC, Eijk Rv, d'Adamo P, Ruler, Maayke A. J. H. van, Kuijjer ML, Oosting J, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nature Genetics* 2011 -12;43(12):1256-1261.
- (3) Maione V, Stinco G, Errichetti E. Multiple enchondromas and skin angiomas: Maffucci syndrome. *Lancet* 2016 Aug 27;388(10047):905.
- (4) Lekwuttikarn R, Chang J, Teng JMC. Successful treatment of spindle cell hemangiomas in a patient with Maffucci syndrome and review of literatures. *Dermatol Ther* 2019 05;32(3):e12919.
- (5) Kurek KC, Pansuriya TC, van Ruler, Maayke A. J. H., van den Akker B, Luks VL, Verbeke SLJ, et al. R132C IDH1 mutations are found in spindle cell hemangiomas and not in other vascular tumors or malformations. *Am J Pathol* 2013 May;182(5):1494-1500.
- (6) Amary MF, Damato S, Halai D, Eskandarpour M, Berisha F, Bonar F, et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet* 2011 Nov 06;43(12):1262-1265.
- (7) El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, Levin AS, Valle DL, Morris CD, et al. Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. *Am J Med Genet A* 2020 05;182(5):1093-1103.



HEMATOMA DE PARTES BLANDAS EN PACIENTE DE 70 AÑOS CON EVOLUCIÓN INESPERADA.

**Juan Carlos Palazón Cabanes¹, Gloria Juan Carpena¹, Alberto Antonio González Ruiz¹,
Eduardo Vergara de Caso², Diana Patricia Cañón Murillo³, Isabel Betlloch Mas¹**

1) Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante 2) Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Elda 3) Servicio de Radiología, Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de algunas masas localizadas en partes blandas puede resultar sorprendente como ocurrió en nuestro caso.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 70 años, sin antecedentes personales de interés, fue remitida por una lesión en la cara interna del muslo derecho de más de un año de evolución. Refería que, en el último mes, la lesión había experimentado un aumento de tamaño y un cambio de coloración en superficie sin relación con traumatismos previos.

A la exploración física, se palpaba una masa de unos 10 cm de diámetro mayor, indurada y móvil, no dolorosa a la palpación, con ligero aumento de la temperatura, sin pulso ni thrill palpables. En superficie presentaba una placa eritematoviolácea con refuerzo perifolicular de unos 4 cm de diámetro. No se observaron lesiones en otras localizaciones ni adenopatías inguinales.

RESULTADOS

El estudio ecográfico mostró una lesión hipoecoica y mal definida con abundantes vasos de baja resistencia, detectándose flujo tanto arterial como venoso. En la resonancia magnética, se observó una imagen hiperintensa en STIR y T1-SPIR que parecía depender de la vena safena mayor, compatible con un hematoma secundario a una rotura venosa.

El caso fue evaluado en el Comité de Anomalías Vasculares del Hospital General Universitario de Alicante. Ante la incongruencia entre los hallazgos clínicos y radiológicos, se decidió la realización de una punción con aguja gruesa, donde se observó una proliferación celular de tipo linfoide, con un perfil inmunohistoquímico compatible con un linfoma cutáneo centrofolicular.

DISCUSIÓN

Los linfomas primarios cutáneos de estirpe B constituyen el 25% de todos los linfomas que asientan en la piel. El más frecuente de ellos es el linfoma centrofolicular primario cutáneo (1). Aunque clínicamente se presentan como pápulas o nódulos eritematovioláceos agrupados en la cara, a veces pueden presentarse como masas subcutáneas, como se han observado en los linfomas mamarios (2). En cuanto a sus características radiológicas, se presentan como masas solitarias hipervasularizadas, con forma irregular y márgenes mal definidos en ecografía Doppler; la RMN suele mostrar una masa hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 (3)



Por su aspecto clínico y radiológico, estas lesiones podrían confundirse con anomalías vasculares, como los hemangiomas infantiles profundos o las malformaciones arteriovenosas; con hematomas organizados; o con otros tumores de partes blandas. (4)

Muchos tumores malignos pueden estar altamente vascularizados y simular anomalías vasculares, por lo que la correlación clínico-radiológica es esencial para orientar aquellos casos que se beneficiarían de un estudio histológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Skala SL, Hristov B, Hristov AC. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma. Arch Pathol Lab Med. 2018 Nov;142(11):1313-1321.
2. Taghavi M, Zhang Y, Lindfors K, Aminololama-Shakeri S. Breast cancer mimic: cutaneous B-cell lymphoma presenting as an isolated breast mass. Case Rep Oncol. 2014 Oct 15;7(3):685-91.
3. Yang WT, Lane DL, Le-Petross HT, Abruzzo LV, Macapinlac HA. Breast lymphoma: imaging findings of 32 tumors in 27 patients. Radiology. 2007 Dec;245(3):692-702.
4. Garzon MC, Weitz N, Powell J. Vascular anomalies: differential diagnosis and mimickers. Semin Cutan Med Surg. 2016 Sep;35(3):170-6.



TRATAMIENTO DE GRANULOMAS PIOGÉNICOS INFANTILES CON TIMOLOL GEL 0,5%.

**Salomé Vincent Sorba¹, Manuel Adolfo Gómez Tellado¹, Jesús Del Pozo Losada²,
M^a del Carmen Blanco Portals¹, Sara Ramallo Varela¹**

1) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servicio de Cirugía Pediátrica.

2) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servicio de Dermatología.

INTRODUCCIÓN

El granuloma piogénico es un tumor vascular adquirido, frecuente en la infancia, que afecta a piel y mucosas. A pesar de su naturaleza benigna, suelen precisar tratamiento por su tendencia al sangrado y la ulceración. Las opciones terapéuticas incluyen curetaje, crioterapia, láser, o escisión quirúrgica, siendo el principal problema la recurrencia de la lesión y la cicatrización antiestética. Tras el éxito de los betabloqueantes para el tratamiento de otros tumores vasculares benignos como el hemangioma infantil, se ha ensayado su aplicación en el tratamiento del granuloma piógeno. Presentamos una serie de casos de pacientes pediátricos tratados con Timolol gel 0,5%.

CASO CLÍNICO

Presentamos una serie de 6 pacientes en edad pediátrica diagnosticados de granuloma piógeno entre 2017 y 2020, que fueron tratados con Timolol gel 0,5% aplicándose 2 veces al día.

RESULTADOS

En los últimos 3 años, 6 pacientes de entre 3 meses y 15 años fueron tratados con Timolol gel, durante un periodo de entre 2 meses y 5,5 meses. En un caso hubo ausencia de respuesta al tratamiento, dos casos tuvieron una respuesta completa, y 3 de ellos una respuesta parcial, precisando segundos tratamientos como la escisión o la estrangulación con hilo de sutura.

DISCUSIÓN

Se han descrito resultados dispares en la literatura, aunque prometedores, con tasas de respuesta entre 59% y 85%. La duración óptima de tratamiento no está establecida, siendo variable en los estudios publicados. Algunos factores como el tamaño inicial de la lesión, la edad del paciente, la posología, o el manejo de las complicaciones inherentes a los granulomas como el sangrado, pueden influir en la tasa de respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

La experiencia en nuestro centro es similar a la literatura publicada, el uso de Timolol gel 0,5% parece seguro en pacientes pediátricos con granuloma piógeno, con resultados positivos, aunque heterogéneos. El tratamiento tópico con Timolol es particularmente interesante en la población infantil por la posibilidad de evitar un tratamiento más agresivo bajo anestesia general. Parece razonable el uso de Timolol gel como primera opción en zonas delicadas como el ojo, la cara, o las manos, donde buscamos evitar las posibles secuelas estéticas. Son necesarios estudios más estudios, para identificar qué factores influyen en la respuesta al tratamiento.



DOLOR, HIPERHIDROSIS Y PROBABLE MALFORMACIÓN VASCULAR EN REGIÓN LUMBAR

Gloria Juan Carpena¹, Javier Irurzun², Juan Carlos Palazón Cabanes¹, María Niveiro³,
María Isabel Betlloch Más¹

1) Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL

2) Servicio de Radiología, Sección Radiología Intervencionista, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL

3) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL

INTRODUCCIÓN

Algunos tumores pueden confundirse con anomalías vasculares. Su valoración en comités multidisciplinares permite determinar sus características y facilita su diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 50 años fue remitida desde otro centro a Radiología Intervencionista de nuestro hospital, antes de programar la intervención quirúrgica de una hernia discal, por una lesión protruyente en región lumbar asociada a una mancha extensa sospechosa de anomalía vascular. La paciente aportaba una ecografía y un TAC con contraste. Ecográficamente se observaba un marcado engrosamiento cutáneo y múltiples vasos con flujo arterial y venoso normal sugestivos de malformación linfática con vasos arteriales y venosos hipertrofiados. En el TAC llamaba la atención un engrosamiento cutáneo y de tejidos blandos en región dorso lumbar derecha, glúteo, muslo superior, costado y abdomen derechos con hiperflujo de vasos arteriales sin retorno venoso precoz. Se realizó una arteriografía en que se visualizó hipertrofia franca de arterias iliolumbares, hipogástrica, femoral profunda y sus respectivas ramas y aumento del número de colaterales a nivel distal. Se sospechó una malformación vascular no arteriovenosa no filiada que podría complicar una intervención quirúrgica de espalda, motivo por el que se presentó el caso en el comité de anomalías vasculares. La paciente fue valorada en Dermatología. A la exploración podía observarse una mancha café con leche (MCL) gigante que se extendía desde la región interescapular hasta la zona lumbo-sacra, glúteo derecho, muslo superior y región abdominal ipsilateral. Presentaba una protrusión de consistencia blanda a nivel distal, moderada hipertrichosis, aumento de la temperatura local, hiperestesia en la zona, y una marcada hiperhidrosis que obligaba a la paciente a llevar siempre una toalla. La lesión era congénita y la paciente padecía dolor de espalda desde la adolescencia que limitaba sus actividades y que se había atribuido a una hernia lumbar.

RESULTADOS

Se tomó una biopsia de la zona glútea y otra de la zona protruyente observándose una proliferación difusa de células fusiformes acompañada de mastocitos en dermis profunda e hipodermis con tinción positiva para S-100 y SOX-10. Llamaba la atención la hiperplasia de glándulas ecrinas y los vasos sanguíneos, algunos de importante calibre. Se efectuó el diagnóstico de neurofibroma difuso (NFD) gigante.



DISCUSIÓN

Los NFD son tumores benignos derivados de la vaina de los nervios periféricos, mal definidos, que infiltran dermis e hipodermis y tienen profusa vascularización, pudiendo imitar diversas anomalías vasculares.¹ Existen pocos casos de NFD gigantes que se presenten en forma de MCL sin otros signos de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), pudiendo tratarse de un mosaicismo en forma de una NF1 segmentaria tipo 1.

No hemos encontrado descritos casos de NFD con hiperhidrosis, que en nuestra paciente podríamos atribuir a la hiperplasia ecrina.

El tratamiento de nuestra paciente es un problema. Aunque el importante sangrado quirúrgico se podría controlar con embolización arterial previa a la cirugía, el defecto resultante sería de difícil reconstrucción.² El selumetinib, fármaco inhibidor de MEK 1/2, recientemente aprobado para tratar neurofibromas plexiformes inoperables en pacientes con NF1, podría ser una opción.³

BIBLIOGRAFÍA

1. Yilmaz S, Ozolek JA, Zammerilla LL, Fitz CR, Grunwaldt LJ, Crowley JJ. Neurofibromas with imaging characteristics resembling vascular anomalies. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:W697-705.
2. Van Zuuren EJ, Posma AN. Diffuse neurofibroma on the lower back. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:938-40.
3. Markham A, Keam SJ. Selumetinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80:931-7.



Cervicalgia como manifestación inicial de un raro tumor vascular

Camilo Alarcón Pérez¹, Jordi Muchart¹, Emilio Inarejos¹, Antonio Guillén¹, Ignacio Barber¹, Cristina Jou¹, Verónica Celis¹, Eulàlia Baselga Torres¹

1) Hospital Sant Joan de Déu

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un tumor óseo vascular primario poco común en la columna cervical de una niña con síndrome Down.

CASO CLÍNICO

Niña de 12 años con antecedente síndrome Down visitada en 2014 por cervicalgia de un año de evolución. A la exploración física resaltaba rigidez nucal sin lesiones cutáneas. Sin déficit sensorial o motor a la exploración neurológica.

RESULTADOS

Dentro del enfoque diagnóstico inicial, se evidenció en la radiografía de columna cervical un área osteolítica mal definida en el quinto cuerpo vertebral derecho sin inestabilidad atlantoaxial. Posteriormente la RM de columna cervical demostró cambios en la médula ósea en cuerpos vertebrales C3-C4-C5 (principalmente)-C6-C7, hipointensidad en T1, hiperintensidad STIR con realce heterogéneo. Quinta vértebra cervical aplanada con expansión de los tejidos blandos en el espacio epidural anterior y en la región paraespinal derecha.

Ante los hallazgos descritos y el compromiso de al menos 3 cuerpos vertebrales se sospecha una histiocitosis de células de Langerhans (HCL) versus leucemia. La analítica fue normal y el estudio esquelético y la exploración PET-CT no mostraron otras lesiones. La gammagrafía ósea no mostró hallazgos de HCL. La ecografía abdominal fue normal.

El estudio anatomopatológico evidenció proliferación vascular sugestiva de hemangioendotelioma epitelioides (HEE), una lesión con grado intermedio de agresividad. Se identificó inmunexpresión positiva para D-240 con positividad focal para CD31 y CD34 y aislada para actina. No se detectaron translocaciones descritas en variantes de HEE como la translocación (1;3)(p36.3;q25) y la TFE3. El análisis de la vía MTOR mostró sobreexpresividad.

Dado que por localización se consideró de alto riesgo quirúrgico y a pesar de la agresividad descrita para este tumor se decidió iniciar tratamiento con propranolol con buena tolerabilidad, alivio de los síntomas y estabilidad de las imágenes por más de 5 años. Al quinto año de tratamiento la resonancia control mostró ligero aumento de tamaño de la lesión en C5 y la presencia de unas lesiones osteolíticas en T4 y T11 que planteó otros diferenciales (nuevos hemangiomas óseos o metástasis óseas vertebrales). En este momento se inició tratamiento con ácido zolendrómico y después de recibir tres dosis la lesión en C5 se ha estabilizado y las otras lesiones vertebrales descritas han desaparecido.



DISCUSIÓN

Presentamos un caso de una niña con lesiones osteolíticas en columna cervical que debutó con cervicalgia. Si bien en la primera década de la vida las lesiones osteolíticas en la columna cervical que provocan un colapso vertebral (vértebra plana) suelen ser causadas por la histiocitosis de células de Langerhans o menos probable por metástasis óseas líticas del neuroblastoma, hay que ampliar el panorama diagnóstico contemplando el HEE o el HE.

En nuestro caso, a pesar que los estudios anatomopatológicos apuntaron a un HEE el comportamiento clínico y la respuesta terapéutica al propranolol sugieren que podría tratarse de un HE. No descartamos un HEE de variante indolente no detectada hasta el momento como en los casos con translocación TFE3 descrita en la literatura, la cual puede asociarse a metástasis distales a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albakr A, Schell M, Drew B, Cenic A. Epithelioid hemangioendothelioma of the spine: case report and review of the literature. *J Spine Surg.* 2017 Jun;3(2):250-259.
2. Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, Portaluri M. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev.* 2014 Oct 13;8(2):259.
3. Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013;52(8):775-784. doi:10.1002/gcc.22073
4. Broida S, Reimer N, Read WL. Recurrent Epithelioid Hemangioma of the Bony Pelvis Responding to Propranolol. *Case Rep Oncol.* 2019;12(3):704-708. Published 2019 Sep 17. doi:10.1159/000502947



Malformación venosa verrucosa (MVV) asociada a sobrecrecimiento: a propósito de dos casos.

María Velayos López¹, Karla Estefanía Fernández¹, María del Carmen Sarmiento Caldas¹,
Lucas Moratilla La Peña¹, Paloma Triana Junco¹, Mercedes Díaz Díaz¹, Juan Carlos López Gutiérrez¹

1) Departamento de Cirugía Pediátrica. Sección Cirugía Plástica Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La malformación venosa verrucosa (MVV) es una anomalía vascular de diagnóstico clínico habitualmente sencillo, ya que su aspecto macroscópico con afectación dermoepidérmica en forma de pápulas focales o segmentarias con hiperqueratosis típica, es característico. Las formas extensas, se ulceran con facilidad y requieren tratamiento multidisciplinar mediante cirugía, láser y más recientemente, la rapamicina. No se ha descrito su asociación con sobrecrecimiento y la mutación que provoca esta anomalía (*MAP3K3*), no se encuentra entre las habitualmente asociadas al incremento de tamaño de la extremidad afectada.

CASO CLÍNICO

Presentamos 2 casos de MVV asociadas a sobrecrecimiento.

RESULTADOS

La primera paciente de cuatro años de edad, presentaba una forma difusa de MVV en toda la pierna y pie derechos asociada a ulceración severa que provocaba dolor crónico e infecciones recurrentes. Fue tratada con rapamicina durante un año con notable mejoría, reducción de volumen de la lesión, aclaramiento de color, eliminación de las úlceras y desaparición del dolor. A pesar de ello, la extremidad experimentó un crecimiento de 2 centímetros en solo un año respecto a la contralateral sana. La segunda paciente, fue evaluada a los 8 años de edad por una MVV de la extremidad inferior derecha con nodularidad intensa a nivel poplíteo que necesitó extirpación quirúrgica y reconstrucción con matriz dérmica. Presentaba afectación de la cara externa del pie con sobrecrecimiento del mismo.

DISCUSIÓN

Los trastornos de sobrecrecimiento asociados a anomalías vasculares siguen siendo motivo de estudio para poder asociar mutaciones a fenotipos característicos y así buscar terapias inhibitorias dirigidas. El espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionado con *PIK3CA* (PROS) representa el grupo más numeroso, en el que, a pesar de la heterogeneidad fenotípica, la respuesta a inhibidores como la rapamicina o el alpelisib es la norma. El sobrecrecimiento asociado a mutación en *MAP3K3* no ha sido descrito y, la primera de nuestras pacientes tuvo una respuesta satisfactoria de su MVV a la rapamicina sin detener el sobrecrecimiento del miembro inferior necesitando un alza en el calzado para caminar actualmente. Es evidente que nos encontramos solo en la puerta de entrada del conocimiento genético de las anomalías vasculares y que la descripción de nuevos fenotipos asociados a mutaciones conocidas ayudará a reconocer nuevas variantes del comportamiento de estas entidades y su eventual tratamiento dirigido.



BIBLIOGRAFÍA

1. Clairwood MQ, Bruckner AL, Dadras SS. Verrucous hemangioma: A report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2011;38(9):740-746. doi:10.1111/j.1600-0560.2011.01733.x
2. Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, et al. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e378-e381. doi:10.1111/pde.13671
3. Wang L, Gao T, Wang G. Verrucous hemangioma: A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 74 cases. *J Cutan Pathol*. 2014;41(11):823-830. doi:10.1111/cup.12385
4. Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HPW, et al. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet*. 2015;96(3):480-486. doi:10.1016/j.ajhg.2015.01.007
5. Knöpfel N, Hoeger PH. Verrucous Hemangioma or Verrucous Venous Malformation? Towards a Classification Based on Genetic Analysis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)*. 2016;107(5):427-428. doi:10.1016/j.adengl.2016.03.011
6. Cai R, Yang X, Gu H, Chen H, Lin X. Sirolimus for the treatment of “verrucous” venous malformation: are we missing the lymphatic malformation component? *J Am Acad Dermatol*. 2018;(2018). doi:10.1016/j.jaad.2018.08.050
7. Zhang G, Chen H, Zhen Z, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):556-558. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.014
8. Kim M, Keppler-Noreuil1, Jonathan J. Rios2, 3, 4, 5, Victoria E.R. Parker6, Robert K. Semple6, Marjorie J. Lindhurst1, Julie C. Sapp1, Ahmad Alomari7, Marybeth Ezaki5, William Dobyns8 and LGB. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS): Diagnostic and Testing Eligibility Criteria, Differential Diagnosis, and Evaluation. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139-148. doi:10.1002/ajmg.a.36836.PIK3CA
9. Leavens J, Worswick S, Kim GH. Verrucous venous malformation. *Dermatol Online J*. 2019;25(12):0-4.



Malformación venosa verrucosa, a propósito de un caso.

Javier Antoñanzas¹, Alejandra Tomás Velázquez¹, Ángela Estenaga Pérez de Albéniz¹,
Ana Morelló Vicente¹, Pedro Redondo Bellón¹

1) Clínica Universidad de Navarra

INTRODUCCIÓN

La malformación venosa verrucosa (MVV) es una anomalía vascular poco frecuente, congénita, no hereditaria. Está formada por una red de vasos venosos localizados en la dermis y el tejido celular subcutáneo, que respeta la fascia y el tejido muscular. Suele presentarse desde el nacimiento y afecta fundamentalmente a las extremidades, típicamente de forma unilateral. En la superficie cutánea se manifiesta como una hilera de lesiones eritemato-azuladas que con el tiempo se vuelven de mayor tamaño, violáceas y queratósicas, dando el característico aspecto verrucoso. Respecto a su etiopatogenia, recientemente se ha identificado una mutación somática en el gen MAPK3.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de 6 años con un hemangioma verrucoso en la pierna derecha. En la exploración física presentaba placas violáceas de bordes geográficos y superficie queratósica verruciforme localizadas en región maleolar interna y postero-medial de la pierna derecha. Previamente había recibido varias sesiones de tratamiento con láser Nd:Yag con escasa mejoría. La madre de la paciente refería aumento progresivo de tamaño (exacerbado en los dos últimos años) e intensificación en el color a más violáceo y la niña refería importante repercusión en su calidad de vida.

RESULTADOS

Se indicó tratamiento tópico con fórmula magistral de Rapamicina al 0.8% durante dos meses, sin respuesta. Finalmente, se optó de forma conjunta por el tratamiento quirúrgico. Se realizaron dos extirpaciones parciales seriadas con cierre directo de los defectos quirúrgicos; la evolución fue satisfactoria. Sin embargo, transcurridos dos años, la paciente presentó recidiva y crecimiento de las lesiones residuales, por lo que se acabó realizando una extirpación radical de las mismas. Para la cobertura del defecto, se emplearon injertos laminares de piel del cuero cabelludo.

Tres meses después la paciente no ha vuelto a presentar lesiones.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la MVV puede suponer un reto. En las formas localizadas la crioterapia o el láser son una opción válida, sin embargo, las recidivas son frecuentes. En el caso que presentamos, aunque las primeras extirpaciones parciales mantuvieron una mejoría de varios años, las lesiones residuales proliferaron. Por tanto, el tratamiento definitivo pasa por la extirpación radical, llegando como plano de profundidad a la fascia muscular. Es importante tener en cuenta que las lesiones suelen ser más extensas de lo que aparentan en superficie, por lo que la extirpación debe ser amplia. En este sentido, en ocasiones la reconstrucción puede ser dificultosa. En el caso que se presenta, utilizamos injertos laminares de piel del cuero cabelludo como ayuda al cierre, por su técnica sencilla y poca repercusión en la zona dadora. Finalmente, cabe destacar que la identificación de la mutación en el gen MAPK3, abre una puerta a futuros tratamientos diana.



BIBLIOGRAFÍA

1. Laun K, Laun J, Smith D. Verrucous Hemangioma. *Eplasty*. 2019 Jan 7;19: ic1. PMID: 30671156; PMCID: PMC6328935.
2. Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, Chrétien-Marquet B, Frassati-Biaggi A, Zazurca F, Brunelle F, Soupre V, Bodemer C, Fraitag S. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol*. 2018 Nov;35(6): e378-e381. doi: 10.1111/pde.13671. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216519.
3. Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HP, Taghinia AH, Mulliken JB, Warman ML, Greene AK. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet*. 2015 Mar 5;96(3):480-6. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.007. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25728774; PMCID: PMC4375628.

Lesiones verrucosas de crecimiento progresivo en la pierna de una adolescente.

Alberto González¹, Alejandro Botia¹, Francisca Peiró¹, María Niveiro¹, José Bañuls¹, Isabel Betlloch¹

1) Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN

Las lesiones vasculares verrucosas pueden plantear problemas diagnósticos y terapéuticos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente que consultó por primera vez a los 14 años por unas lesiones asintomáticas de crecimiento progresivo en la pierna derecha y dos años más tarde presentó un mayor crecimiento de estas con episodios de sangrado. A la exploración presentaba dos placas eritematovioláceas exofíticas con superficie verrucosa. En la exploración dermatoscópica se observaban lagunas vasculares, algunas azuladas de aspecto trombosado e hiperqueratosis. Los diagnósticos planteados fueron angioqueratoma circunscrito (AC), hemangioma verrucoso (HV) y linfangioma circunscrito (LC).

RESULTADOS

La paciente aportó un informe de una ecografía y de una resonancia magnética de otro centro en que se describía una lesión vascular de bajo flujo superficial sin afectación de planos profundos.

Se realizó una biopsia cutánea en que se observó una hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis focal, paraqueratosis y numerosos vasos sanguíneos de paredes finas y dilatadas, congestivos y con trombosis local en dermis papilar y proliferación de vasos de pequeño y mediano calibre en dermis media con extensión a tejido celular subcutáneo. En la inmunohistoquímica existía positividad de los vasos para D2-40, focalmente para GLUT-1, siendo negativo para WT-1.

Se efectuó el diagnóstico de HV.

DISCUSIÓN

El HV fue descrito en 1937 por Halter. Según la clasificación actual de la ISSVA el HV se denominada malformación venosa hiperqueratósica (MVH) y es una malformación venosa congénita, no hereditaria, que se asocia a mutaciones del MAP3K3 y predomina en las extremidades inferiores. Su principal complicación es el sangrado.

Histológicamente presenta acantosis irregular e hiperqueratosis, y unos vasos alterados en dermis e hipodermis con positividad focal para GLUT-1, difusa para MIB-1 y no suele teñir frente a D2-40, lo que permite caracterizar la estirpe venosa, aunque en nuestro caso presentó positividad focal para marcadores linfáticos (D2-40).

El principal diagnóstico diferencial del HV se plantea con el AC, otras lesiones vasculares como el LC, el angioma serpiginoso, así como otras lesiones hiperqueratósicas.

El tratamiento de elección del HV suele ser la combinación de cirugía y láser. El sirolimus es una opción terapéutica en casos extensos.

El HV o MVH sigue siendo una malformación vascular poco reconocida. La presencia frecuente de hiperqueratosis puede sugerir el diagnóstico de angioqueratoma, y el exudado y sangrado se identifican erróneamente como signos de malformación linfática siendo necesaria una buena correlación clínico-dermatoscópica-patológica para poder plantear un tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trindade F, Torrelo A, Requena L, Tellechea O, Del Pozo J, Sacristán F, Esteve-Martínez A, de Unamuno B, de Miquel VA, Colmenero I. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol*. 2013 May;40(5):472-6.
2. Zhang G, Chen H, Zhen Z, Chen J, Zhang S, Qin Q, Liu X. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):556-558.
3. Tennant LB, Mulliken JB, Perez-Atayde AR, Kozakewich HP. Verrucous hemangioma revisited. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(3):208-215.

Crioablación en el tratamiento de las malformaciones de bajo flujo.

Elena Serrano¹, Napoleón Macias¹, Verónica Celis², Miguel Bejarano³, Eulalia Baselga⁴, Fernando Gómez¹

1) Angioradiología. Hospital Clínic Barcelona- Hospital Sant Joan de Déu.

2) Oncología. Hospital Sant Joan de Déu. 3) Cirugía Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.

4) Dermatología . Hospital Sant Joan de Déu.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones de bajo flujo son lesiones vasculares benignas que afectan a la piel y al tejido celular subcutáneo, menos del 1% de todas las malformaciones venosas son intramusculares. No existe un algoritmo bien definido para su manejo, que plantea un desafío y requiere un enfoque multidisciplinario

CASO CLÍNICO

Presentamos dos casos de malformaciones de bajo flujo en pacientes pediátricos tratadas de forma percutánea con crioablación.

El primero, una paciente de 9 años con dolor y diagnóstico de malformación venosa de bajo flujo en la región glútea con extensa afectación muscular profunda que la convertía en no quirúrgica, tratada previamente con esclerosis percutánea. El segundo caso, se trata de una paciente de 9 años con diagnóstico de FAVA del gemelo externo derecho con dolor e impotencia funcional, tratada previamente de forma percutánea con esclerosis, con persistencia de la sintomatología. Esta paciente fue descartada para cirugía en comité multidisciplinar.

RESULTADOS

La crioablación se llevó a cabo bajo anestesia general con guía ecográfica y por ConeBeam CT - XperGuide (Philips Healthcare). En ambos casos el objetivo fue el control del dolor, además en la malformación venosa de bajo flujo la finalidad fue tratar el componente más profundo y muscular de la lesión para posibilitar el acto quirúrgico. Los dos procedimientos fueron llevados a cabo sin complicaciones.

La paciente con diagnóstico de malformación venosa pudo someterse a la resección quirúrgica del componente superficial y se encuentra asintomática en el momento actual, aunque la RM de control muestra restos de la malformación. La paciente con diagnóstico de FAVA se encuentra sin dolor y la RM de control demostró una esclerosis de la lesión.

DISCUSIÓN

El tratamiento de las malformaciones vasculares ha cambiado en las últimas décadas. Inicialmente, la cirugía fue la modalidad principal; sin embargo, cuenta con tasas significativas de morbilidad y recurrencia. Las técnicas de ablación percutánea, como la crioablación, la ablación por radiofrecuencia y la ablación por microondas, se utilizan cada vez más en el tratamiento y la paliación del dolor de tumores sólidos. Una de

Las principales ventajas de la crioablación es la visualización de la bola de hielo durante el procedimiento sin interferencia con el equipo de ecografía o TC. Se considera un tratamiento mínimamente invasivo que evita las cicatrices quirúrgicas y se asocia a una menor morbilidad y una estancia hospitalaria más corta. Además, la crioablación tiene el efecto anestésico local del frío y conserva los fibroblastos y la arquitectura colágena del área de ablación. Los principales riesgos de la crioablación son las lesiones nerviosas o quemaduras y necrosis de la piel.

La cirugía se considera de elección si la lesión puede ser reseca de forma completa. Sin embargo, la resección completa es a menudo imposible dada la localización profunda de la malformación o la proximidad a estructuras neurovasculares, en estos casos un abordaje combinado podría ser de utilidad. La crioablación parece ser segura y eficaz en el tratamiento de las malformaciones de bajo flujo sintomáticas, como tratamiento primario o combinado con otras técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Clemens RK, Pfammatter T, Meier TO, Alomari AI, Amann-Vesti BR. Vascular malformations revisited. *Vasa* 2015; 44:5–22.
- Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics* 2011; 31:1321–1341.
- Ramaswamy RS, Tiwari T, Darcy MD, et al. Cryoablation of low-flow vascular malformations. *Diagn Interv Radiol* 2019; 25:225–230.
- Carabin, J., Bouhamama, A., Vaz, G., Cuinet, M., Ricoeur, A., Thibaut, A., Beji, H., Mastier, C. and Pilleul, F., 2020. Percutaneous Cryoablation of Symptomatic Intramuscular Venous Malformation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 31(4), pp.558-563.e3.
- Shaikh R, Alomari AI, Kerr CL, Miller P, Spencer SA. Cryoablation in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): a minimally invasive treatment option. *Pediatr Radiol* 2016; 46:1179–1186.
- Cornelis FH, Labreze C, Pinsolle V. Percutaneous image-guided cryoablation as second-line therapy of soft-tissue venous vascular malformations of extremities: a prospective study of safety and 6-month efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40:1358–1366.
- Seror O. Ablative therapies: advantages and disadvantages of radio-frequency, cryotherapy, microwave and electroporation methods, or how to choose the right method for an individual patient? *Diagn Interv Imaging* 2015; 96:617–624.



Experiencia en el abordaje, diagnóstico y tratamiento de malformaciones venosas verrugosas

Camilo Alarcón Pérez¹, Caridad Morales Munera², Susana López Fernández², Carlota Rovira Zurriaga¹, Eulàlia Baselga Torres¹, Rubén Guerrero², Esther Roé²

1) Hospital Sant Joan de Déu 2) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCIÓN

La malformación venosa verrugosa (MVV) antes llamada hemangioma verrugoso, es un tipo de malformación vascular que se distribuye en dermis y tercio superior del tejido celular subcutáneo desarrollando hiperqueratosis en su superficie. Se asocia a mutaciones somáticas en MAP3K3 y en la clasificación de la ISSVA del 2018 se consideró por primera vez como un subtipo de malformación venosa.

CASO CLÍNICO

Materiales y métodos

Presentamos un estudio descriptivo de los pacientes con diagnóstico de MVV que consultaron al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y al Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona entre los años 2010 a 2020 con el objetivo de caracterizar clínicamente este tipo de lesiones de manera que permita su identificación certera sin necesidad de realizar un estudio histológico. Así mismo describimos los datos de evolución a mediano plazo y la respuesta a los diferentes tratamientos empleados.

RESULTADOS

Incluimos 16 pacientes (10 hombres y 6 mujeres) con edad media de 11.5 años (1-29) con diagnóstico clínico y en la mayoría histopatológico (n: 11) de MVV. Casi todos asintomáticos (n: 12), tres reportaron exudación no purulenta y sangrado ocasional y sólo uno refirió intenso dolor en las áreas hiperqueratósicas. En todos los pacientes las lesiones se hallaban presentes desde el nacimiento, y se localizaron en extremidades inferiores (n:15) con excepción de una paciente quien presentó la lesión en hemitronco izquierdo. En la mayoría de los pacientes (10/ 16) se observaban múltiples placas de aspecto vascular, eritematovioláceas de bordes irregulares, de distribución lineal; en 2 se distribuían de forma parcheada y unilateral en la extremidad inferior, y 4 pacientes tenían una lesión única. Todos los pacientes presentaban hiperqueratosis en algunas zonas que se hizo más prominente con los años. No se objetivó hiperqueratosis antes de los dos años de edad. Tenían a menudo una discoloración azulada tenue subyacente a la lesión superficial. La sintomatología de dolor, exudación y sangrado estaba ocasionada por las lesiones más hiperqueratósicas. La dermatoscopia en las partes menos hiperqueratósicas mostró un patrón de glóbulos vasculares muy regulares y uniformes diferente al patrón de las malformaciones capilares y linfáticas. El estudio histopatológico mostró hallazgos de malformación venosa superficial con epidermis hiperqueratósica, leve positividad para Glut-1 y negatividad para D240. En cuatro casos se realizaron pruebas de imagen (Ecografía cutánea y resonancia magnética). El tratamiento quirúrgico fue efectivo en los casos localizados. El tratamiento con láser de colorante pulsado realizado en 12 pacientes se demostró inefectivo aun realizado en etapas prequeratósicas. El tratamiento con Láser CO2 consiguió eliminar la parte más superficial e hiperqueratósica a mediano plazo.

DISCUSIÓN

Las MVV tienen unas características clínicas bien definidas cuando están plenamente desarrolladas. Sin embargo, pueden ser difíciles de diagnosticar en el recién nacido o en lactantes que aun no han desarrollado la hiperqueratosis. Las formas localizadas ofrecen problemas de diagnóstico diferencial con el angioqueratoma. El examen histológico no es imprescindible para el diagnóstico, ni tampoco las pruebas de imagen. La ecografía y la resonancia magnética muestran un flujo inexistente o muy bajo. El tratamiento de las MVV es difícil. El laser de colorante pulsado y Nd:YAG resultan de poca utilidad incluso en la fase preverrugosa. El uso de láseres ablativos de CO2 es útil para tratar las áreas hiperqueratósicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, Chrétien-Marquet B, Frassati-Biaggi A, Zazurca F, Brunelle F, Soupre V, Bodemer C, Fraitag S. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol*. 2018 Nov;35(6):e378-e38.
1. Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HP, Taghinia AH, Mulliken JB, Warman ML, Greene AK. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet*. 2015 Mar 5;96(3):480-6.
1. Clairwood MQ, Bruckner AL, Dadras SS. Verrucous hemangioma: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2011;38:740-746.



La termografía como herramienta diagnóstica para la diferenciación de anomalías vasculares de alto y bajo flujo

Juan Ortiz Alvarez¹, Juan Antonio Leñero Bardallo², María Teresa Monserrat García¹,
María del Carmen Serrano Gotarredona³, Begoña Acha Piñero³, Julián Conejo-Mir Sánchez¹,
José Bernabeu Wittel¹

1) Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (España)

2) Departamento de Electrónica y Electromagnetismo, Universidad de Sevilla, Sevilla (España)

3) Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad de Sevilla, Sevilla (España)

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares pueden suponer un reto diagnóstico para el médico. Para la caracterización de su comportamiento hemodinámico, suele emplearse la ecografía Doppler, técnica no siempre disponible que requiere de un entrenamiento específico para su realización e interpretación. Las cámaras termográficas aportan información al momento sobre la temperatura de un área anatómica, lo cual se correlaciona con el flujo de dicha zona. Proponemos dicha técnica como nueva herramienta diagnóstica en esta área.

CASO CLÍNICO

Presentamos los casos de dos pacientes atendidas en nuestra consulta de Dermatología Pediátrica, ambas con lesiones congénitas en miembros inferiores en los cuales la termografía fue útil para determinar las características del flujo de la lesión.

RESULTADOS

En ambos casos se tomaron imágenes con cámaras termográficas cuyos resultados se plasmaron posteriormente en histogramas. En el caso de la malformación de alto flujo, puede apreciarse una moda de mayor temperatura, mientras que en la malformación de bajo flujo no se aprecian diferencias significativas.

DISCUSIÓN

El uso de cámaras termográficas portátiles aporta ventajas relevantes para el diagnóstico de las anomalías vasculares. Con imágenes sencillas de interpretar y disponibles al momento nos permite hacer una clasificación precoz de estas lesiones, todo ello sin requerir entrenamiento específico previo. Los usos de esta técnica podrían también expandirse para una mejor clasificación de las anomalías vasculares o la monitorización de su tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. Samantha LS, Indermeet K, Iltefat H et al. Emerging imaging technologies in dermatology: part I: basic principles. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1114–20.
2. Saxena AK, Willital GH. Infrared thermography: experience from a decade of pediatric imaging. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 757–64.
3. Mohammed JA, Balma-Mena A, Chakkittakandiyil A et al. Infrared thermography to assess proliferation and involution of infantile hemangiomas: a prospective cohort study. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 964–9.
4. García-Romero MT, Chakkittakandiyil A, Pope E. The role of infrared thermography in evaluation of proliferative infantile hemangiomas. Results of a pilot. *Int J Dermatol* 2014; 53: 216–17.
5. Hardwicke JT, Titley OG. Thermographic assessment of a vascular malformation of the hand: a new imaging modality. *J Clin Imaging Sci* 2016; 6: 6–9.
6. Wassef M, Blei F, Adams D et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: 203–14.
7. Leñero-Bardallo JA, Serrano C, Acha B. Thermography for the differential diagnosis of vascular malformations, version 1. 2019. Mendeley. Available at: <http://dx.doi.org/10.17632/y82fj6296z.1> (accessed 19 May 2020).



Nuevos modelos preclínicos para el estudio de malformaciones vasculares

Sandra D. Castillo¹, Helena Sabata¹, Odena Vilalta¹, Piotr Kobialka¹, Oscar Muñoz², Carlora Rovira², Verónica Celis², Susana Lopez³, Jaume Mora², Eulalia Baselga², Mariona Graupera¹

1) Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona

2) Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona 3) Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones venosas esporádicas son lesiones de bajo flujo compuestas por un cúmulo de vasos sanguíneos dilatados, anormales y con falta de recubrimiento mural lo que les hace permeables, no funcionales y que causan dolor, sangrados e infecciones recurrentes y coagulopatías(1,2). Inicialmente se identificaron mutaciones activadoras del gen TEK como la causa de la mitad de los casos de malformaciones esporádicas(3). Por otro lado, nuestros laboratorios descubrieron que el 25% de estas malformaciones están causadas por mutaciones activadoras del oncogén PIK3CA que sobreactivan la vía de señalización celular PI3K/AKT/mTOR. Así mismo, también desarrollamos un modelo preclínico murino de esta enfermedad que sirvió como prueba de concepto para el uso de rapamicina en esta enfermedad(4,5). Actualmente, pese a los avances en el conocimiento genético de esta enfermedad, aún se desconocen los mecanismos patogénicos desencadenados por estas alteraciones.

CASO CLÍNICO

no aplica

RESULTADOS

Nuestros laboratorios, en estrecha colaboración básico-clínica, hemos desarrollados modelos preclínicos únicos tanto in vivo como in vitro para su uso en el estudio y la comprensión de la fisiopatología de las malformaciones vasculares que servirán para la identificación de nuevos marcadores diagnósticos y de respuesta a fármacos, así como plataformas preclínicas para la evaluación de potenciales terapias dirigidas. Nuestro modelo murino in vivo consiste en la inducción del desarrollo de malformaciones vasculares causadas por hiperactivación de la vía de señalización PI3K en retinas, un modelo rápido, preciso y robusto, ampliamente utilizado en biología vascular. Para esto, activamos in vivo la expresión de la mutación *Pik3ca-H1047R* de forma endógena y exclusivamente en células endoteliales en ratones con 1 día de vida y aislamos y analizamos las retinas a día 6. En este corto período de tiempo modelamos malformaciones vasculares esporádicas cuyas características asemejan la patología humana. Por otro lado, hemos desarrollado un protocolo de aislamiento y cultivo primario de células endoteliales y no endoteliales derivadas de pacientes con anomalías vasculares. Esto nos ofrece un gran recurso tanto para el estudio fundamental como para desarrollar estrategias de medicina personalizada para estos pacientes.



DISCUSIÓN

La creación de modelos robustos y rápidos de anomalías vasculares permite un gran avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de estas enfermedades. Además, sirven de plataformas únicas para el descubrimiento y evaluación de nuevas terapias dirigidas. Así mismo, nuestros resultados son extrapolables al desarrollo de modelos similares para otros tipos de anomalías vasculares y síndromes relacionados.

Estos avances ponen de manifiesto la importancia de la colaboración básico-clínica para el progreso en el conocimiento de las anomalías vasculares hacia la búsqueda de terapias dirigidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. PIK3CA mutations in vascular malformations. Castillo SD, Baselga E, Graupera M. *Curr Opin Hematol*.2019.
2. Phosphoinositide 3-kinase: a new kid on the block in vascular anomalies. Castillo SD, Vanhaesebroeck B, Sebire NJ. *J Pathol*.2016.
3. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. Limaye N, et al. *Nat Genet*.2009.
4. Somatic activating mutations in Pik3ca cause sporadic venous malformations in mice and humans. Castillo SD, ... Graupera M, Vanhaesebroeck B. *Sci Transl Med*.2016.
5. Somatic PIK3CA mutations as a driver of sporadic venous malformations. Castel P, ... Baselga E, Baselga J. *Sci Transl Med*.2016.



Evolución del tratamiento quirúrgico del linfedema genital

Susana López- Fernandez¹, Gemma Pons Playa¹, Carmen Vega Garcia¹, Manuel Fernández Garrido¹,
Jaume Masia Ayala¹

1) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCIÓN

El linfedema genital es una condición crónica patológica que se caracteriza por la acumulación de fluido rico en proteínas en el intersticio tisular, secundario a anomalías en el sistema de transporte linfático.

El linfedema primario se debe a anomalías en el desarrollo del sistema linfático, mientras que el secundario (99% de los casos) es consecuencia del daño de los vasos linfáticos debido al trauma, cáncer, cirugía o infección. En el mundo no desarrollado la causa principal es la filariasis y en el mundo occidental el linfedema secundario se relaciona sobre todo con el tratamiento quirúrgico del cáncer.

El linfedema genital es una condición crónica y progresiva que afecta gravemente la calidad de vida del paciente. Puede llegar a cursar con edema importante, infecciones de repetición, linforrea y problemas urinarios y en las relaciones sexuales.

CASO CLÍNICO

Revisamos el tratamiento quirúrgico realizado en nuestros pacientes y la evolución a lo largo del tiempo de las técnicas quirúrgicas.

El tratamiento del linfedema va desde el tratamiento conservador al tratamiento quirúrgico que debe individualizarse en cada paciente. Las técnicas quirúrgicas se clasifican en técnicas reconstructivas funcionales (anastomosis linfaticovenosas y transferencias funcionales ganglionares), técnicas resectivas cutáneas (en casos de gran excedente cutáneo) y técnicas combinadas.

Para determinar la técnica quirúrgica más adecuada a cada paciente, es esencial establecer un diagnóstico correcto. La linfogammagrafía, la linforesonancia y la linfografía con verde indocianina (ICG) permiten evaluar la funcionalidad del sistema linfático. Si aún es funcional, el paciente es candidato para anastomosis linfaticovenosas (LVA). Si no se logran identificar vasos linfáticos, se valora la realización de transferencias ganglionares (VLNT). Si existe exceso cutáneo se asocia resección del mismo.

RESULTADOS

El tratamiento conservador, mediante compresión y elevación del escroto y la terapia descongestiva compleja, puede ser efectivo en estadios iniciales, que no presenten cambios involutivos cutáneos. Para casos severos se requiere un tratamiento quirúrgico.

Clásicamente, el tratamiento quirúrgico consistía en técnicas resectivas del tejido afecto, asociado a algún tipo de reconstrucción: resección subcutánea con conservación de la piel, resección completa + injertos de piel parcial, reconstrucción escrotal con colgajos locales +/- hidrocelectomía.

Con la evolución de la supermicrocirugía, se han desarrollado técnicas fisiológicas reconstructivas del sistema linfático (anastomosis linfaticovenosas o transferencias ganglionares).

Actualmente, en nuestro centro realizamos un tratamiento quirúrgico combinado de técnicas resectivas + fisiológicas reconstructivas.



DISCUSIÓN

El tratamiento del linfedema genital es complejo y debe ser realizado por un equipo multidisciplinario. Las nuevas estrategias diagnósticas y la evolución de la supramicrocirugía tienen el potencial de reconstruir fisiológicamente áreas de drenaje linfático deteriorado. El éxito depende de una buena selección de los pacientes y la realización de un tratamiento individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDougal WS. Lymphedema of the external genitalia. *J Urol*. 2003 Sep;170(3):711-6. doi: 10.1097/01.ju.0000067625.45000.9e. PMID: 12913680.
2. Otsuki Y, Yamada K, Hasegawa K, Kimata Y, Suami H. Overview of treatments for male genital lymphedema: critical literature review and anatomical considerations. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Apr;129(4):767e-9e. doi: 10.1097/PRS.0b013e318245ea3c. PMID: 22456418.
3. Yamamoto T, Yamamoto N, Furuya M, Hayashi A, Koshima I. Genital Lymphedema Score: Genital Lymphedema Severity Scoring System Based on Subjective Symptoms. *Ann Plast Surg*. 2016 Jan;77(1):119-21. doi: 10.1097/SAP.0000000000000360. PMID: 27300039.
4. Scaglioni MF, Uyulmaz S. Lymphovenous anastomosis and debulking procedure for treatment of combined severe lower extremity and genital lymphedema: A case report. *Microsurgery*. 2018 Nov;38(8):907-911. doi: 10.1002/micr.30331. Epub 2018 May 2. PMID: 29719080.
5. Hennessey DB, Kinnear N, Chee J. Surgical management of chronic genital lymphoedema. *BMJ Case Rep*. 2018 Jul 5;2018:bcr2018225183. doi: 10.1136/bcr-2018-225183. PMID: 29980515; PMCID: PMC6040569.



ID: 00028

Nº comunicación: O-021

Tipo: Oral

Malformacion linfatica gigante desde el nacimiento hasta hoy. ¿Cómo seguimos?

Pilar Abad Calvo¹, Maite Bosch Peligero², Maria Jesus Mendez Hernandez³, Daniel Acosta Fariña⁴, Gloria Montolio López¹

1) Hospital Universitari Germans Trias i Pujol .Cirugia Pediatrica 2) Farmacologia Clinica 3) Pediatria 4) Hospital Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil. Ecuador

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones linfaticas gigantes suponen un reto en su manejo desde el nacimiento y durante el proceso de crecimiento. La implicacion familiar, los diferentes especialistas que participan y la evolución de los tratamientos en el tiempo asi como los recursos disponibles en distintos paises hacen que el enfoque pueda ser distinto.

La pandemia por COVID ha añadido otro aspecto en el seguimiento de estos pacientes, limitando el número de visitas presenciales.

Presentamos el caso de un paciente en fase de tratamiento y en el que nos cuestionamos como sería más adecuado continuar el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 3 años con una malformación linfática gigante que afecta a la extremidad superior izquierda, región axilar y supraclavicular izquierda.

Diagnosticado en su país de origen al nacer, siguió tratamiento esclerosante con bleomicina consiguiendo una notable reducción de la masa toracica, y axilar, según demuestran las imágenes de TC .

Posteriormente se traslado a nuestro pais, donde tras ser valorado por diferentes especialistas se propuso inicar terapia con Rapamicina oral muy bien tolerada. La falta de colaboración del paciente en las exploraciones y seguimientos analíticos eran compensado con la implicación familiar.

Se opto por reducción parcial quirúrgica de la masa esclerosada para disminuir el volumen total previo a la rapamicina con el objetivo de socializar y escolarizar al paciente en septiembre y mejorar su calidad de vida.

RESULTADOS

Tras la cirugía de reducción, el primer objetivo planteado que era poder vestirse adecuadamente, socializar y escolarizar, fue cumplido. El tratamiento con rapamicina oral mantenido durante un año ha sido bien tolerado, a pesar de requerir un ingreso por sobreinfección de la lesión. Momento en el que los niveles de rapamicina eran infraterapeuticos . El volumen de la malformación linfática ha disminuido mucho a pesar de que las imágenes de RM puedan no ser tan representativas de la mejora clínica.

Actualmente tras un año se ha iniciado la reducción de las dosis de rapamicina oral.

La pandemia nos ha obligado a espaciar los análisis de niveles de farmaco asi como las visitas presenciales. Afortunadamente este paciente no ha presentado síntomas de COVID.



DISCUSIÓN

Se plantea como seguir con el manejo de este paciente. Tal vez la cirugía reductora de la masa en brazo y antebrazo pueda ser una opción y intentar de nuevo el estudio genético que no se pudo realizar en la muestra previa. o tal vez suspender la rapamicina o iniciar otro de los tratamientos disponibles para este tipo de malformaciones linfáticas.

Actualmente contamos con la colaboración del paciente, ya tiene casi 5 años. Pero queda un largo camino por recorrer. ¿Por dónde seguimos?

BIBLIOGRAFÍA

- Ruicheng Tian , Yu Liang, Weituo Zhang, Jing Wang, et al. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: single center report of 56 cases. J Pediatric Surgery .February 8, 2020
- Nuestra experiencia con la utilización de sirolimus en el tratamiento de anomalías vasculares complejas. C.Gimenez-Aleixandre, NA Méndez-Aguirre, T Martínez-Menchón et al. Cir Pediatr 2019; 32: 28-33.
- P. Triana , JC Lopez Gutierrez. Drug treatment of vascular anomalies. Cir Pediatr 2020 ; 33 (1) 3-10



Mamá, sudo a medias

**Lara Merino-Mateo¹, Cecilia Castellano Yáñez¹, Jesús Vicente Redondo Sedano¹,
María Dolores Delgado Muñoz¹, Eunáte Martí Carrera¹, María Del Carmen Gallego Herrero¹,
Andrés Gómez Fraile¹**

1) Hospital Universitario 12 de Octubre

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones linfáticas (ML) son un tipo de anomalías vasculares de bajo flujo descritas principalmente en pacientes menores de 5 años en localización cervicofacial y axilar¹. Aunque con frecuencia son diagnosticadas en el contexto de una masa quística indolora, en ocasiones excepcionales la localización y crecimiento próximo a estructuras vasculonerviosas puede desencadenar clínica por compresión de las mismas^{2,3}.

El síndrome de Horner (SH) se define como la presencia de la tríada clínica de: miosis, ptosis y anhidrosis y/o hiperemia facial⁵. Se relaciona con la afectación de la vía oculosimpática, describiéndose en niños con un origen congénito o, más frecuentemente, adquirido postraumático⁶. Otros casos conllevan la expresión clínica de patologías subyacentes, como el neuroblastoma, rabdomiosarcoma o la sección carotídea, y aunque menos frecuentes, deben ser valorados y excluidos como proceso etiológico, dada su gravedad asociada⁷.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un niño de 7 años que acudió a las Urgencias de nuestro centro por cefalea, anisocoria y ptosis izquierda. En la exploración física presentaba una facies simétrica a excepción de una dudosa caída del párpado izquierdo con movimientos oculares conservados, y anisocoria a expensas de la pupila derecha midriática. Se realizó TC craneal que no mostró lesiones focales, y se catalogó de pupila de Adie derecha.

No fue hasta semanas después durante el seguimiento, que la madre refirió anhidrosis de la hemicara izquierda. Este hecho, asociado a la ptosis izquierda y lo que fue revalorado como miosis ipsilateral, definió la tríada clínica del síndrome de Horner. Se solicitó una ecografía cervical y RM torácica que evidenció una estructura en mediastino posterior alto de 22x30mm, compatible con malformación linfática. Fue valorado en el comité de Anomalías Vasculares del Hospital y se optó por esclerosis terapéutica ecoguiada.

RESULTADOS

El procedimiento se realizó bajo anestesia general instalando una combinación de elementos esclerosantes (etoxiesclerol y etanol) y retirándose el drenaje para evitar complicaciones dada la localización descrita. No se desarrollaron complicaciones intraoperatorias o incidencias en el postoperatorio inmediato.

El paciente fue valorado en consultas externas refiriendo persistencia del cuadro clínico durante las primeras semanas. A los tres meses, coincidiendo con la desaparición de la cefalea y la ptosis, se realizó control ecográfico en el que no se identificaron restos de la lesión.

Actualmente se encuentra en seguimiento conjunto con el servicio de Oftalmología, pendiente de completar estudio postoperatorio, habiendo desaparecido los síntomas más invalidantes.



DISCUSIÓN

Las ML son lesiones vasculares resultantes de un alteración en el desarrollo del sistema linfático. Las pruebas de imagen ayudan en su diagnóstico, especialmente en casos de lesiones profundas o con clínica atípica^{1,2}. Técnicas menos invasivas como la escleroterapia han relegado al clásico abordaje quirúrgico en las ML macroquísticas, disminuyendo la morbimortalidad asociada⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elluru R, Balakrishnan K, Padua H. Lymphatic malformations: Diagnosis and management. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2014;23(4):178-185.
2. Yamaki T, Sasaki Y, Hasegawa Y, Osada A, Konoeda H, Hamahata A et al. Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol microfoam for lymphatic malformations. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2017;5(5):707-714.
3. Bagrodia N, Defnet A, Kandel J. Management of lymphatic malformations in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2015;27(3):356-363.
4. Jeffery A, Ellis F, Repka M, Buncic J. Pediatric Horner syndrome. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1998;2(3):159-167.
5. Cahill JA, Ross J. Eye on children: acute work-up for pediatric Horner's syndrome. case presentation and review of the literature. *J Emerg Med*. 2015 Jan;48(1):58-62. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.07.041. Epub 2014 Oct 1.
6. Barrea C, Vigouroux T, Karam J, Milet A, Vaessen S, Misson J. Horner Syndrome in Children: A Clinical Condition with Serious Underlying Disease. *Neuropediatrics*. 2016;47(04):268-272.
7. Markovic JN, Nag U, Shortell CK. Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children. *Journal of Vascular Surgery Venous Lymphat Disord*. 2020 Apr 10. pii: S2213-333X(20)30113-X.



Hiperpigmentación tras esclerosis con bleomicina

Isabel Simal Badiola¹, Antonia J. López López¹, Vanesa Gómez Dermitt², Ana Rosa Tardáguila Calvo¹, Inmaculada Fernández Jiménez¹, Ernesto M. De Diego García¹

1) Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

2) Servicio de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

INTRODUCCIÓN

La bleomicina es una de las sustancias más utilizadas en el tratamiento de malformaciones vasculares. Entre sus efectos secundarios se encuentran la ulceración, inflamación, sangrado, fibrosis pulmonar y la toxicidad cutánea, siendo la hiperpigmentación flagelada su representación mejor descrita. Presentamos nuestra experiencia centrándonos en la toxicidad cutánea de la bleomicina.

CASO CLÍNICO

Desde 2017 un total de 19 pacientes han recibido bleomicina en nuestro centro como tratamiento esclerosante en 31 procedimientos. De ellos 8 tenían diagnóstico de malformación linfática (ML) y 11 de malformación venosa (MV). La esclerosis se realizó bajo anestesia general y control ecográfico, con monitorización de ECG, TA y saturación de oxígeno. A los pacientes con ML se les administró bleomicina en suero, mientras que a los pacientes con MV se les administró bleomicina en espuma desde 2018.

RESULTADOS

Cuatro pacientes de los 19 presentaron hiperpigmentación tras el primer procedimiento: uno en la zona de la punción, otro en forma de líneas en zona distinta a la tratada y los otros 2 correspondientes a los adhesivos de los electrodos del ECG. 3 de ellos corresponden a la primera sesión de escleroterapia con bleomicina realizada en nuestro centro en 2017, persistiendo aún las lesiones. Los 4 pacientes recibieron bleomicina en suero.

DISCUSIÓN

La hidrolasa presente en todos los órganos permite la metabolización de la bleomicina. Su presencia en piel y pulmón es mucho menor y eso provoca la acumulación de bleomicina en estos órganos potenciando su toxicidad. Varios autores han publicado su experiencia sobre la toxicidad cutánea con una incidencia de hiperpigmentación entre el 1 y el 20%, refiriéndose en la mayoría de las ocasiones a la hiperpigmentación flagelada, pero hay pocos casos publicados en los que se observe la hiperpigmentación en áreas de presión o microtraumatismo como las zonas adhesivas del campo quirúrgico o los adhesivos de los electrodos del ECG como es nuestro caso. Aunque el mecanismo por el que se produce no se conoce con exactitud, la hipótesis más aceptada es la que relaciona la hiperpigmentación con zonas de microtraumatismos cutáneos que pueden provocar un acúmulo mayor de fármaco. Conociendo este efecto secundario nunca utilizamos paños quirúrgicos adhesivos en estos pacientes pero, al observar también las lesiones que deja en el área de los electrodos, ahora tratamos de minimizar todo lo posible la zona adhesiva o incluso prescindir del ECG si la profundidad anestésica lo permite. Ningún paciente ha presentado



hiperpigmentación tras recibir bleomicina en espuma. Sin embargo, creemos que esto puede ser debido a que el protocolo ya había sido optimizado para minimizar el riesgo de hiperpigmentación cuando autorizaron el uso de espuma en nuestro centro, además de por el pequeño tamaño de la muestra. Como conclusión, creemos que es importante conocer el riesgo de hiperpigmentación que conlleva el uso de bleomicina durante el tratamiento de las anomalías vasculares para poner medidas que minimicen su aparición tras el procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Yamamoto T. Bleomycin and the skin. *Br J Dermatol* 2006;155:869-75
- Sainsbury DCG. Unexpected hyperpigmentation following intralesional bleomycin injection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(11):497-9
- Pinto C, Lorca-García C, Berenguer B, De Tomás ME. Bleomycin-induced flagellate erythema after venous malformation sclerosis – Case report and brief review. *Pediatr Dermatol*. 2017;00:1-4
- Milbar HC, et al. Hyperpigmentation after foamed bleomycin sclerotherapy for vascular malformations. *J Vasc Inter Radiol* 2019;30(9):1438-42



SÍNDROME DE SCHIMMELPENNING-FEUERSTEIN-MIMS ASOCIADO A AGENESIA DE CISTERNAS LINFÁTICAS INGUINALES.

María del Carmen Blanco Portals¹, Manuel Gómez Tellado¹, Jesús Del Pozo Losada², Salomé Vincent¹, Sara Ramallo Varela¹

1) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servicio de Cirugía Pediátrica.

2) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servicio de Dermatología.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes asociados a nevus epidérmicos son un grupo de enfermedades raras y complejas que se caracterizan por la presencia de lesiones neurocutáneas que afectan a piel, cerebro, ojos y/o esqueleto. Gustav Schimmelpenning, en 1957, fue el primero en describir la asociación en una misma entidad de nevus epidérmico y anomalías neurológicas. Unos años más tarde, en 1962, Feuerstein y Mims publicaron un caso de nevus epidérmico lineal, epilepsia y retraso mental. Desde entonces, la clásica triada clínica típica que presentan los pacientes (nevus sebáceo, convulsiones y retraso mental) se ha ido describiendo en diversos casos a nivel mundial, denominándose a esta entidad como síndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims (SFM) o síndrome del nevus sebáceo lineal.

A partir de ese momento, se ha visto como esta enfermedad puede manifestarse con otras alteraciones a múltiples niveles (genitourinarias, cardiovasculares, endocrinas, neoplásicas...), siendo la clásica triada abandonada como único criterio diagnóstico.

Recientemente se han publicado casos de SFM asociado a anomalías vasculares de diversa índole, como hemangiomas, malformaciones venosas, capilares, arteriales o linfáticas. Su asociación con estas últimas es muy rara, habiendo muy pocos casos descritos en la literatura actual.

Se ha propuesto que su etiología se debe a un mosaicismo genético, describiéndose en análisis moleculares de biopsias de tejido cutáneo afecto alteraciones en HRAS, NRAS y KRAS.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 18 años, con síndrome polimarformativo neuroectodérmico sin filiar, entre cuyas manifestaciones destacan: alopecia congénita fronto-parietal, mancha café con leche en disposición metamérica que afecta a hemitronco superior, brazo y pierna derechos, esclerocórnea y coloboma derechos, hemiatrofia cerebral derecha, higroma subdural sobre convexidad frontal anterior derecha, epilepsia parcial, dismetría de miembros inferiores (-1.6 cm fémur derecho), displasia fibrosa poliostótica en pelvis y pierna derecha, linfedema de miembro inferior derecho con agenesia de cisternas linfáticas inguinales derechas, y angioqueratoma plantar.

No presenta antecedentes familiares y en el estudio de hibridación genómica comparada no se han encontrado alteraciones de interés. El cariotipo es euploide masculino 46, XY.

La malformación linfática fue diagnóstica tardíamente, alrededor de los 14 años de edad, debutando con linfedema de la extremidad. Es entonces cuando se realiza una gammagrafía linfográfica, donde se observa agenesia de cisternas inguinales derechas.



Dados los datos clínicos parece que se trata de un caso de síndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims. A día de hoy, el análisis genético de una muestra tisular que confirmaría el diagnóstico está pendiente.

RESULTADOS

-

DISCUSIÓN

Según un metaanálisis publicado recientemente, de todos los pacientes diagnosticados con síndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims, las malformaciones vasculares se encuentran presentes entre un 12.6% y un 33% de todos los casos. Entre las malformaciones linfáticas descritas asociadas a este síndrome, según nuestro conocimiento, se encuentran: malformación linfática macroquística cervical (n=1), malformación linfática torácica asociada a quilotórax (n=2), malformación linfática en miembros inferiores con linfedema (n=1) y drenaje linfático anómalo a nivel de la subclavia con derrame pericárdico (n=1).

Existen múltiples síndromes relacionados con malformaciones vasculares linfáticas, diagnosticados muchos de ellos gracias al gran avance en la medicina molecular en los últimos años. Presentamos un caso clínico de síndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims asociado a agenesia de cisternas linfáticas inguinales y linfedema del miembro inferior afecto, cuya asociación no se había descrito hasta ahora.

BIBLIOGRAFÍA

1. A. Aslam et al. Naevus sebaceus: a Mosaic RASopathy. *Clinical Dermatology*. 2013.
2. Arin K. Greene, Gary F. Rogers, John B. Mulliken. Schimmelpenning Syndrome: An Association with Vascular Anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2007.
3. Basu, Pallavi et al. Nevus sebaceus with syringocystadenoma papilliferum, prurigo nodularis, apocrine cystadenoma, basaloid follicular proliferation, and sebaceoma: case report and review of nevus sebaceus-associated conditions. *Dermatology Online Journal*. 2020.
4. Benjamin J. Mitchell, Gary F. Rogers and Benjamin C. Wood. A Patient With Schimmelpenning Syndrome and Mosaic KRAS Mutation. *J Craniofac Surg* 2019;30: 184-185.
5. Bettina Schlolaut, Hans Heinz Schild, Joachim Pfannschmidt, Dirk Kaiser. A Rare Case of Chylothorax in a Patient with Schimmelpenning Syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg Rep* 2014;3:64-66.
6. Boris N. Gamayunov et al. Phacomatosis pigmentokeratotica or the Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome? *Clinical Case Reports*. 4(6): 564-567. 2016.
7. Clarissa Patias Lena et al. Do you know this síndrome? Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019.
8. Clarissa Patias Lena, Rogério Nabor Kondo, Théo Nicolacópulos. Do you know this syndrome? Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):227-9.
9. Esther G.J. Rijntjes-Jacobs et al. Discordance for Schimmelpenning-Feuerstein-Mims Syndrome in Monozygotic Twins Support the Concept of a Postzygotic Mutation. *American Journal of Medical Genetics*. 2010.
10. J. Garcias-Ladaria et al. Nevus Epidérmicos y síndromes relacionados. Parte 2: Nevus derivados de estructuras anexiales. *Actas Dermosifiliográficas* 2018.
11. Jiang Lihua et al. Somatic KRAS mutation in an infant with linear nevus sebaceus syndrome associated with lymphatic malformations. *Medicine* 2017.
12. Leopold Groesser et al. Postzygotic HRAS and KRAS mutations cause nevus sebaceus and Schimmelpenning syndrome. *Nature Genetics*. 2011.



13. Linda M. Ernst et al. Novel Oral Findings in Schimmelpenning Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2007.
14. Lisa M. Gruson et al. Phacomatosis pigmentokeratolica associated with hemihypertrophy and rhabdomyosarcoma of the abdominal wall. *American Academy of Dermatology*. 2006.
15. Luitgard M. Neumann et al. Cerebral manifestations, hemihypertrophy and lymphoedema of one leg in a child with epidermal nevus syndrome (Schimmelpenning-Feuerstein-Mims). *Pediatric Radiology*. 33:637-640. 2003.
16. Magdalena Kiedrowicz et al. Therapeutic effects of CO2 laser therapy of linear nevus sebaceous in the course of the Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *Postepy Dermatologii i Alergologii* 2013.
17. Manuel Castillo de la Cruz, María Eugenia Moreno. Síndrome Schimmelpenning-Feuerstein-Mims. *Arch Neurocién (Mex)*. Vol. 13, No. 1: 54-58; 2008.
18. María del Carmen Boente et al. Phacomatosis Pigmentokeratolica: A Follow-up Report Documenting Additional Cutaneous and Extracutaneous Anomalies. *Pediatric Dermatology* Vol 25, No1, 76-80, 2008.
19. Misako Nagatsuma et al. A postzygotic KRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome presenting with lipomatosis, renovascular hypertension, and diabetes mellitus. *Journal of Human Genetics*. 2018.
20. Misako Nagatsuma et al. A postzygotic KRAS mutation in a patient with Schimmelpenning syndrome presenting with lipomatosis, renovascular hypertension, and diabetes mellitus. *Journal of Human Genetics*. 2018.
21. Oscar F. Chacon-Camacho et al. Expansion of the phenotypic spectrum and description of molecular findings in a cohort of patients with oculocutaneous mosaic RASopathies. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2019.
22. P.H.Warnke et al. Intraoral lesions associated with sebaceous nevus syndrome. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2006.
23. Rudolf Happle. The group of epidermal nevus syndromes. Part I. Well defined phenotypes. *American Academy of Dermatology*. 2010.
24. Rudolf Happle. The group of epidermal nevus syndromes. Part II. Less well defined phenotypes. *American Academy of Dermatology*. 2010.
25. Yukiko Kuroda et al. A Postzygotic NRAS Mutation in a Patient with Schimmelpenning Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2015.



Tumoración sólida inguinal en un neonato. Dificultades para llegar a un diagnóstico correcto.

Maria P del Peral¹, Maria Bordallo¹, Jorge Cortés¹, Javier Gómez-Chacón¹, Alfredo Marco¹, M Jesús Esteban¹

1) *HUIP La Fe*

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares tienen formas de presentación extremadamente variables, dificultando en ocasiones, su correcto diagnóstico. Las exploraciones complementarias (imagen y anatomía patológica) son imprescindibles para filiar esos casos complejos, siempre interpretándolas en el contexto y necesidades del paciente.

El objetivo del trabajo es ilustrar la dificultad que supuso llegar al diagnóstico de una tumoración sólida de origen vascular en un neonato remitido a nuestro centro, y la importancia de mantener su tratamiento y seguimiento en equipos multidisciplinares familiarizados con esta patología.

CASO CLÍNICO

Neonato de 39+3 semanas de gestación ingresado en su hospital de referencia para estudio de una masa inguinal izquierda asintomática evidenciada al nacimiento, que impresionó inicialmente de hemangioma congénito. Ante su apariencia dura de aproximadamente 9cm de diámetro, eritemato-violácea y con circulación colateral, solicitaron una ecografía que informaba de masa vascularizada en región inguinal izquierda, con extensión craneal (intrabdominal y área perivesical) y caudal (cara antero-interna de tercio medio del muslo). Impresionaba, junto con los hallazgos de la resonancia posterior, de hemangioendotelioma como primera posibilidad diagnóstica. Se completó el estudio biopsiando la tumoración, con diagnóstico anatomopatológico de fibrosarcoma congénito. Durante los primeros días de ingreso se objetivó aumento del tamaño tumoral y del compromiso vascular venoso del miembro inferior izquierdo, iniciándose tratamiento con Prednisolona y, tras una valoración multidisciplinar (Cirugía Pediátrica, Oncología Infantil y Neonatología), tratamiento quimioterápico con Vincristina y Actinomicina-D. Ante la ausencia de mejoría y la discordancia diagnóstica, solicitaron una resonancia de control que informaba de una imagen compatible con un aneurisma o una rotura en una rama ilíaca que vascularizaba el tumor.

Valoramos en ese momento al paciente de 3 meses que presentaba una lesión de aproximadamente 11cm de diámetro, y misma coloración violácea. Realizamos el estudio vascular (ecografía-doppler, TC y angiografía) obteniendo imágenes que mostraban una lesión muy vascularizada con múltiples fístulas arterio-venosas de ramas de ilíaca externa-interna y femoral común izquierdas con drenaje a un aneurisma venoso de venas ilíaca externa y común izquierdas. Se propuso en ese momento la embolización selectiva parcial y se completó el tratamiento con exéresis quirúrgica pasadas 48 horas, consiguiendo una resección completa de la masa: una tumoración sólida que generaba nidos de fístulas arteriovenosas y lagos venosos.

Tras múltiples estudios histológicos de la pieza quirúrgica, el diagnóstico anatomo-patológico final fue de malformación arterio-venosa sin células de fibrosarcoma congénito.

El paciente evolucionó favorablemente tras la cirugía, y tras 54 meses de seguimiento no hay evidencia de recidiva.



RESULTADOS

Diversos diagnósticos se atribuyeron a la masa que presentaba nuestro paciente, con pronósticos y tratamientos variables: hemangioma, hemangioendotelioma, fibrosarcoma y malformación arteriovenosa. Actualmente el paciente tiene buena calidad de vida sin limitaciones funcionales ni dolor, pero precisando del uso de medias de compresión en miembro inferior izquierdo para el linfedema secundario.

DISCUSIÓN

La presentación de las malformaciones arterio-venosas es muy variable, y su diagnóstico pese a la realización de pruebas complementarias puede ser complejo. El estudio de estos pacientes en equipos multidisciplinares puede facilitar el correcto diagnóstico y tratamiento y reducir la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. S.G. Farmakis, T.E. Herman, M.J. Siegel. Congenital infantile fibrosarcoma. *Journal of Perinatology*. 2014; 34: 329-330. DOI: 10.1038/jp.2013.164.
2. W. S. Ferguson. Advances in the adjuvant treatment of infantile fibrosarcoma. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2003; 3: 185-191. DOI: 10.1586/14737140.3.2.185.
3. N. Leal, J.C. López, M. Díaz, Z. Ros, P. Pérez Alonso, J. Tovar. Fibrosarcoma congénito. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Cir Pediatr* 2000; 13: 156-158.
4. K.E. Ainsworth, G. B. Chavhan, A.A. Gupta, S. Hopyam, G. Taylor. Congenital Infantile Fibrosarcoma: review of imaging features. *Pediatr Radiol*. 2014. DOI: 10.1007/s00247-014-2957-5.
5. T.M. Edwards, M.S. Duran, M.T. Meeker. Congenital Infantile Fibrosarcoma in the Premature Infant. *Advances in Neonatal Care*. 2017; 17: 440-450. DOI: 10.1097/anc.0000000000000440.
6. E. F. Johnson, D.M. Davis, M.M. Tollefson, K. Fritchie, L.E. Gibson. Vascular Tumors in Infants: Case Report and Review of Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Infantile Hemangioma, Pyogenic Granuloma, Noninvoluting Congenital Hemangioma, Tufted Angioma, and Kaposiform Hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol*. 2018; 40: 231-239. DOI: 10.1007/978-3-319-92306-2_9.
7. L. Requena, H. Kutzner. Hemangioendotelioma. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2013; 30: 29-44. DOI: 10.1053/j.semdp.2012.01.003.
8. K.J. Willard, M. A. Cappel, S.H. Kozin, J.M. Abzug. Congenital and Infantile Skin Lesions Affecting the Hand and Upper Extremity, Part 1: Vascular Neoplasms and Malformations. *J Hand Surg*. 2013; 38A: 2271-2283. DOI: 10.1016/j.jhsa.2013.03.040.
9. L. Fernández-Alonso. Tratamiento quirúrgico de las malformaciones vasculares. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004; 27: 127-132.



ANEURISMAS MÚLTIPLES EN LA INFANCIAL

Elena Marín Manzano¹, Covadonga Mendieta Azcona¹, Joan Novo Torres², Marta Lavirgen Labrador¹, Israel Leblic Ramírez¹, Juan Carlos López Gutiérrez³

1) Servicio de Angiología y Cirugía Vascolar, Hospital Universitario La Paz

2) Servicio de Radiología Intervencionista, Hospital Universitario La Paz.

3) Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz.

INTRODUCCIÓN

Los aneurismas en niños son infrecuentes y se asocian con malformaciones congénitas, traumatismos, o enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, esclerosis tuberosa, o el síndrome de Loeys-Dietz. En el caso de los aneurismas de aorta abdominal la mortalidad sigue siendo muy elevada (80%) en caso de ruptura¹.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un niño de 14 años sin antecedentes previos de interés que consultó a la edad de 6 años por tumoración pulsátil en el codo. En la exploración física no destaca ningún otro hallazgo relevante. En el angioTC se identificaron múltiples aneurismas saculares (13) a diferentes niveles, con afectación de ambas arterias humerales y cubitales, arteria hipogástrica derecha, femoral profunda izquierda, arteria tibial posterior derecha y aorta infrarrenal de 2,5x2,7 cm de diámetro, por lo que se inició tratamiento conservador con propranolol y seguimiento en consultas.

RESULTADOS

En controles seriados posteriores se visualizó aumento del diámetro del aneurisma aórtico (4x3,4 cm), decidiéndose tratamiento quirúrgico mediante bypass aorto-aórtico con prótesis de Dacron de 10 mm, con ligadura de mesentérica inferior. Posteriormente presentó crecimiento del aneurisma sacular de hipogástrica derecha (13x16 mm) que se embolizó con coils. Tras más de 6 años de seguimiento con controles con ecoDoppler de los aneurismas periféricos, se constató una posible hiperlaxitud cutánea y crecimiento del aneurisma braquial y cubital izquierdos con síntomas compresivos, con lo que se decidió reparación del mismo mediante exclusión y bypass con vena cefálica. En el postoperatorio se trombosó el bypass cubito-cubital, manteniendo una perfusión excelente de la extremidad, que se manejó conservadoramente. En el postoperatorio presentó cifras tensionales elevadas, por lo que se realizó un ecoDoppler renal que evidenció la presencia de un aneurisma sacular de la arteria renal izquierda de 4 cm, que se corroboró mediante TAC. Se realizó exclusión del mismo mediante colocación de stent divisor de flujo y coils en el saco. El control angiográfico posterior fue satisfactorio. En la actualidad está pendiente de TAC de control renal y completar nuevo estudio de extensión de posibles nuevos aneurismas.



DISCUSIÓN

La principal sospecha diagnóstica en este paciente fue síndrome de Loeys-Dietz sin embargo el estudio genético para dicha patología fue negativo. El paciente además de presentar múltiples aneurismas posiblemente congénitos ha desarrollado un nuevo aneurisma renal. Esto junto con la presencia de una reciente hiperlaxitud cutánea nos arroja la posibilidad de nuevos diagnósticos que están todavía sin confirmar. En el momento actual estamos pendientes de nuevo estudio genético. Respecto a la reconstrucción del aneurisma, el uso de un injerto artificial particularmente en recién nacidos, plantea el riesgo de discordancia de los tamaños con el crecimiento de los vasos nativos, con necesidad de reemplazo posterior¹. Además la permeabilidad de los injertos protésicos con un diámetro inferior a 6mm es mala. Esto nos llevó a tomar la decisión de no reconstruir la aorta infrarrenal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yamei Wang and Yuhong Tao. Diagnosis and treatment of congenital abdominal aortic aneurysm: a systematic review of reported cases. Wang and Tao Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:4 DOI 10.1186/s13023-015-0225-x.



Manejo multidisciplinar del aneurisma aorta abdominal asociado al fibrosarcoma congénito

Francisco de Borja Nava y Hurtado de Saracho¹, Juan Carlos López Gutierrez¹

1) Hospital Universitario La Paz

INTRODUCCIÓN

La asociación en el mismo paciente de tumor y malformación representa un hecho excepcional y genéticamente complejo. El fibrosarcoma congénito (FC) es el sarcoma de partes blandas más frecuente en menores de 1 año. Su presentación en forma de lesión violácea o de imagen altamente vascularizada en ecografías puede hacernos confundirlo. Presentamos el caso de una recién nacida con una tumoración de diagnóstico prenatal que correspondió a un FC que asociaba una deformidad aortica severa.

CASO CLÍNICO

Recién nacida a término con diagnóstico prenatal en el tercer trimestre de tumoración vascular abdominal gigante. Las pruebas radiológicas revelan la presencia de una masa retroperitoneal que engloba a grandes vasos y que ocasiona una dilatación aneurismática gigante de la aorta abdominal. Se realiza biopsia percutánea por vía paravertebral que revela un FC con traslocación ETV6-NTRK3.

RESULTADOS

Dada la favorable experiencia que se ha demostrado recientemente con el Larotrectinib, inhibidor específico de la proteína TRK, se decidió iniciar dicho tratamiento presentando una buena tolerancia y remisión completa, pero sin cambios en la deformidad arterial que se mantiene estable, pero con riesgo mantenido de rotura. La arteriografía nos muestra una trombosis de la arteria iliaca izquierda como hallazgo más relevante. Finalmente se realiza laparotomía y clampaje de aorta infrarrenal durante 1 hora, sin objetivar cambios en la monitorización de las constantes de cabeza y extremidades. Actualmente la paciente se encuentra libre de enfermedad con buena movilidad y perfusión de las extremidades inferiores.

DISCUSIÓN

La asociación de tumores y malformaciones vasculares congénitas es rara y precisa de un abordaje específico y multidisciplinar para cada uno de los problemas. La búsqueda de las bases genéticas está adquiriendo más importancia ya que ha permitido aplicar una terapia selectiva en nuestra paciente y ha conseguido una remisión completa y una reparación vascular compleja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo-García MA, Kline-Fath BM, Adams DM, Gupta A, Koch BL, Lim FY, Laor T. Imaging evaluation of fetal vascular anomalies. *Pediatr Radiol*. 2015 Jul;45(8):1218-29.
2. Caldwell KJ, De La Cuesta E, Morin C, Pappo A, Helmig S. A newborn with a large NTRK fusion positive infantile fibrosarcoma successfully treated with larotrectinib. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 May 26:e28330.
3. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-739

Con la Colaboración:



Pierre Fabre

