

Linfangioendoteliomatosis multifocal con trombopenia: variabilidad fenotípica y respuesta a rapamicina

F.B. Nava¹, M. Barrial¹, A.J. Muñoz¹, M.J. Beato², M. Díaz¹, P. Triana¹, J.C. López Gutiérrez¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN

Introducción. La linfangioendoteliomatosis multifocal con trombopenia (LMT) es una anomalía, caracterizada por múltiples lesiones maculo-papulosas con afectación visceral gástrica y pulmonar, asociado a trombopenia por atrapamiento plaquetar. Una de sus presentaciones más frecuentes es en forma de episodios de hemorragia digestiva severa, en ocasiones inmanejable, y que es la responsable de su mortalidad. Nuestro objetivo es describir los diferentes fenotipos, así como nuestra experiencia en su tratamiento.

Material y métodos. Hemos realizado un análisis retrospectivo de los pacientes diagnósticos de LMT según las características histológicas típicas entre 2007 y 2018 en nuestra unidad de anomalías vasculares. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y de evolución, así como seguimiento a largo plazo.

Resultados. Cinco pacientes (3 hombres y 2 mujeres) presentaron al nacimiento máculas y pápulas eritematosas de diferentes tamaños a los que más adelante se les asoció episodios de hematemesis graves junto a trombopenia, que llegaron a requerir transfusión de hemoderivados. Las regiones más afectadas fueron el estómago seguido del colon. En dos pacientes se detectaron múltiples nódulos pulmonares bilaterales. La anatomía patológica describió vasos alargados con endotelio prominente y en tachuela junto a proyecciones papilares intraluminales en dermis. La inmunohistoquímica fue positiva de forma característica para CD-31 y CD-34. Dos pacientes fueron tratados con inhibidores de mTOR (rapamicina) con disminución progresiva de la afectación extracutánea y recuperación plaquetar, pero con una pobre respuesta de las lesiones dérmicas. Dos pacientes fueron tratados con vincristina con reducción de los episodios de sangrado digestivo. No se registró ningún fallecimiento en nuestra serie.

Conclusión. La LMT se caracteriza por una afectación cutánea, a veces mínima, y hematológica que puede asociar lesiones en otros órganos internos. La presentación heterogénea, pudiendo debutar con hemorragias digestivas severas, hacen de esta entidad una patología de difícil diagnóstico. Los inhibidores de mTOR han abierto una nueva vía que arroja cierta esperanza para el tratamiento de esta patología tan poco frecuente.

Correspondencia: Dr. Francisco de Borja Nava Hurtado de Saracho. Hospital Universitario La Paz. Pº de la Castellana 261. 28046 Madrid.
E-mail: fnavahursa@gmail.com

Trabajo presentado en el LVIII Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica celebrado en Vigo en mayo de 2019

Recibido: Mayo 2018

Aceptado: Octubre 2020

PALABRAS CLAVE: Linfangioendoteliomatosis multifocal; Angiomatosis cutaneovisceral con trombocitopenia; Rapamicina; Sirolimus; Hemorragia digestiva.

MULTIFOCAL LYMPHANGIOENDOTHELIOMATOSIS WITH THROMBOCYTOPENIA: PHENOTYPIC VARIABILITY AND RESPONSE TO RAPAMYCIN

ABSTRACT

Introduction. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia (MLT) is characterized by multiple maculopapular lesions involving the stomach and the lungs, associated with thrombocytopenia as a result of platelet entrapment. Episodes of severe digestive bleeding, which are sometimes unmanageable, are one of its most frequent presentations and a cause of mortality. Our objective was to describe the various phenotypes, as well as our treatment experience.

Materials and methods. A retrospective analysis of patients diagnosed with MLT in our vascular abnormality unit from 2007 to 2018 was carried out. Epidemiological, clinical, and evolution data were analyzed, and a long-term follow-up was performed.

Results. Five patients (3 boys and 2 girls) had congenital macules and erythematous papules of various sizes. They were later associated with episodes of severe hematemesis along with thrombocytopenia, which required blood product transfusion. The most frequently involved areas were the stomach and the colon. In two patients, multiple bilateral pulmonary nodules were noted. The anatomical pathology examination showed extended vessels with a prominent, hobnail endothelium, as well as intraluminal papillary projections in the dermis. Immunohistochemical analysis was CD-31 positive and CD-34 positive in a characteristic manner. Two patients were treated with mTOR inhibitors (rapamycin), with a progressive decrease in extracutaneous involvement and platelet recovery, but with a poor response in dermal lesions. Two patients were treated with vincristine, with a reduction of digestive bleeding episodes. No deaths were reported in our series.

Conclusion. MLT is characterized by hematological and cutaneous involvement – sometimes minimal –, with potential lesions in other internal organs. Its heterogeneous presentation, which may start with severe digestive bleeding, makes this rare pathology difficult to diagnose. mTOR inhibitors have opened up new treatment possibilities.

KEY WORDS: Multifocal lymphangioendotheliomatosis; Cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia; Rapamycin; Sirolimus; Digestive bleeding.

INTRODUCCIÓN

La linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia (LMT) fue descrita simultáneamente por diferentes grupos en 2004^(1,2). Estos realizaron una primera descripción clínica similar: múltiples lesiones cutáneas en forma de máculas y pápulas eritematosas presentes en el nacimiento con aparición de nuevas lesiones a lo largo de la infancia. Además, estos pacientes presentaban unas características únicas, como son la afectación visceral y la trombocitopenia grave. Las conclusiones histológicas fueron diametralmente opuestas. North y cols. afirmaron que la LMT presentaba un histomorfología linfática debido a su positividad para LYVE-1⁽¹⁾. En cambio, el grupo de investigación de Prasad concluyó que la etiopatogenia provenía de los vasos sanguíneos, ya que las lesiones cutáneas blanqueaban a la presión, además de mostrar realce en las pruebas de imagen y de contener hematíes intravasculares⁽²⁾. Sin que exista una evidencia clara acerca de su fisiopatología, se han aplicado diferentes tratamientos con resultados heterogéneos. La rapamicina es un inhibidor m-TOR con efecto antiangiogénico e inmunosupresor. Droitcourt y cols. publicaron una serie de casos tratados con rapamicina⁽³⁾. El grupo francés, además de conseguir una disminución de las necesidades de transfusión sanguínea, consiguió una curación total, con desaparición de lesiones cutáneas y viscerales, en uno de sus pacientes. Hasta la fecha solo hay ocho casos publicados sobre el tratamiento de la LMT con rapamicina. Presentamos nuestra serie de cinco pacientes con fenotipo completo y respuesta a la vincristina y rapamicina, además de una revisión la literatura hasta la fecha.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de la cohorte histórica de pacientes con diagnóstico histológico de LMT entre los años 2007-2018. Se recopilieron datos demográficos, clínicos, pruebas complementarias, histología y respuesta al tratamiento. Aparte, se realizó una búsqueda bibliográfica de los casos publicados en revistas indexadas desde la primera descripción en 2004 en las siguientes bases de datos medicas: PubMed, EMBASE y Science Direct. Los términos de búsqueda fueron: “Multifocal Lymphangioendotheliomatosis”, “Cutaneovisceral Angiomasitosis”, “Sirolimus” y “Rapamycine”.

RESULTADOS

Presentamos a 5 pacientes (3 hombres y 2 mujeres) que debutaron al nacimiento con diversas lesiones cutáneas, desde máculas azuladas y rojizas hasta lesiones telangiectásicas, en el esqueleto axial y cabeza-cuello que pueden llegar a ser imperceptibles. En los primeros 90 días de vida, todos ellos presentaron hemorragias digestivas graves que requirieron transfusiones sanguíneas. El tracto digestivo fue valorado por

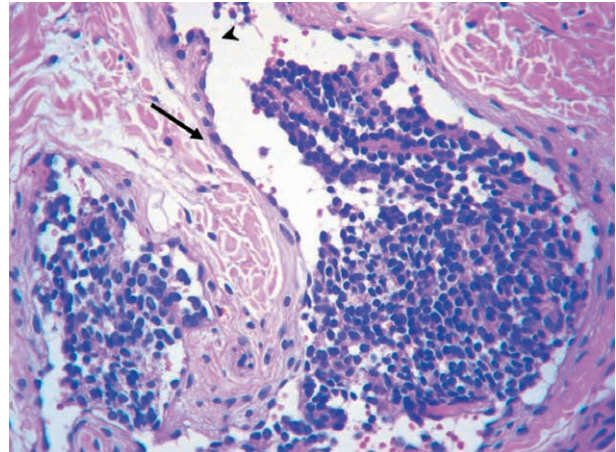


Figura 1. La dermis muestra vasos finos dilatados con una capa de endotelio “en tachuela”, que en su luz muestran muchas otras células endoteliales (flecha). Proyecciones papilares intraluminales (punta de flecha).

medio de estudios endoscópicos, en los que el estómago fue el segmento más afectado, seguido por el duodeno y el colon. Para el estudio de extensión, se realizaron tomografías axiales computarizadas (TAC) con hallazgo de múltiples lesiones parenquimatosas nodulares bilaterales en tres pacientes. Un paciente presentó afectación tímica y ósea. Todos ellos presentaron trombocitopenia, siendo el nivel más bajo alcanzado de 30.000/ μ l. El diagnóstico definitivo fue por medio de biopsias cutáneas y, en algunos casos, biopsias gástricas o pulmonares. En todos los pacientes, e invariablemente de la localización de la muestra, se describieron vasos alargados con endotelio prominente y en tachuela con proyecciones papilares intraluminales (Fig. 1). Los estudios de inmunohistoquímica revelaron CD31(+), CD34(+), D240 (+/-), WT-1(-) y GLUT-1 (-). Las células endoteliales mostraron una inmunohistoquímica positiva para CD31 en todos los casos y CD34 en aquellos en los que se buscó. El estudio fue negativo para GLUT-1 y WT-1. El perfil genético de los pacientes no arroja ninguna de las mutaciones conocidas en las anomalías vasculares. El tratamiento inicial fue empírico basado en la experiencia y resultados de otros grupos de investigación. Durante esta fase, el tratamiento que más se aplicó fue la vincristina con resultados variables (mejoría hemorragia digestiva). Otros tratamientos que se emplearon fueron la metilprednisona y el interferón α -2A. Hace cuatro años se inició el tratamiento con rapamicina oral como medicamento de uso compasivo en dos pacientes. El primero permaneció bajo tratamiento durante 39 meses y presentó una disminución de los episodios de sangrado, corrección de la trombocitopenia y desaparición de las lesiones pulmonares, tiroideas y finalmente las óseas. En cambio, las lesiones cutáneas se mantuvieron estables. El segundo paciente permanece desde hace 16 meses en tratamiento. Ha presentado una disminución de todas las lesiones incluso de las cutáneas, pero ha tenido una recuperación par-

Tabla I. Características clínicas, tratamiento y seguimiento.

Pacientes nº	Sexo	Lesiones cutáneas	Lesiones digestivas	Otras lesiones	Tratamiento	Sirolimus	Seguimiento
1	Hombre	Máculas azuladas y rojizas	Estómago	Pulmón, timo, hueso	Corticoides, vincristina, propanolol	Sí	7 años
2	Mujer	Lesiones purpúricas	Estómago	No	Corticoides, interferón α -2A, vincristina	No	13 años
3	Mujer	Máculas azuladas y rojizas	Estómago	No	Corticoides, vincristina, propanolol	No	2 años
4	Hombre	Telangiectasias	Estómago, duodeno, colon	Pulmón	No	Sí	2 años
5	Hombre	Máculas azuladas y rojizas	Esófago, estómago, colon	Pulmón	Bevacizumab, ácido zolendroico	No	9 años

cial de los niveles de plaquetas. Ningún paciente de nuestra serie ha fallecido (Tabla I).

En la revisión de la literatura se detectaron 35 publicaciones científicas con la aplicación de los términos de búsqueda. Tras un despistaje y revisión de 25 publicaciones, se incluyeron en el análisis únicamente 23. Para tener la máxima representatividad de todas las publicaciones hasta la fecha, hemos incluido: revisiones previas, series de casos clínicos, casos clínicos aislados y *abstracts* de congresos internacionales (Fig. 2).

DISCUSIÓN

La LMT es una entidad de una corta evolución histórica, que se engloba dentro del grupo de las llamadas alteraciones multifocales vasculares. La hemangiomatosis hepatocutánea infantil difusa o el síndrome de *nevus* azul en tetina de goma serían los arquetipos de este tipo de enfermedades. La primera sería la más frecuente de este grupo y se caracteriza por múltiples lesiones pequeñas de aspecto rojizo que son positivas para GLUT-1. La segunda, también conocido como *blue rubber bleb nevus syndrome*, es una malformación venosa con afectación gastrointestinal poco común producida por una mutación en el gen TEK (ONIM #600221) que ocasiona una hiperactivación de la proteína TIE-2. Otras entidades que también debemos de tener en cuenta son las malformaciones glomuvenosas, el síndrome de Maffucci y la telangiectasia hemorrágica hereditaria. En este caso, la LMT presenta unas características clínicas e histológicas únicas que nos permite diferenciarla del resto de entidades. La afectación visceral más frecuente se presenta en el intestino y ocasiona hemorragias digestivas graves que pueden llegar a requerir múltiples transfusiones.

La trombocitopenia grave es una característica poco común dentro de las anomalías vasculares. Podemos diferenciar dos grupos que además presentan pronósticos diferentes. Las malformaciones venosas se caracterizan por grandes lagos sanguíneos ectásicos que favorecen la activación de la coagu-

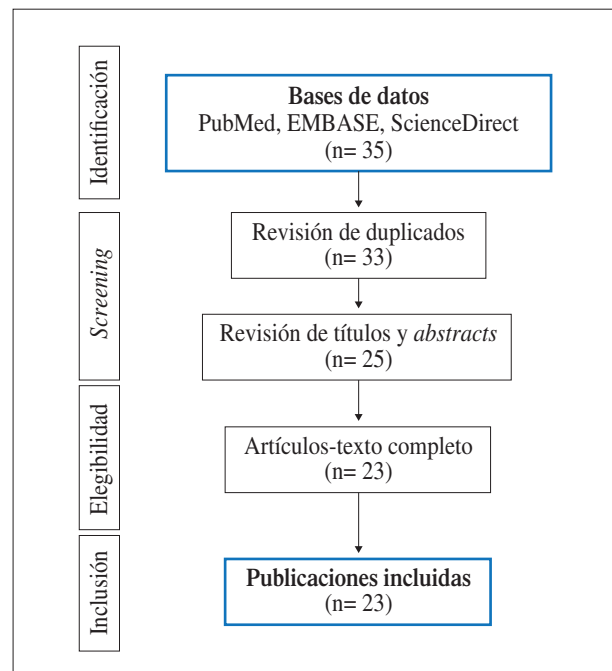


Figura 2. Diagrama de flujo de publicaciones revisadas.

lación de forma localizada y que, bajo determinados estímulos, pueden evolucionar a una temible forma diseminada. Se caracteriza por aumento de los niveles de dímero-D (producto de la degradación de la fibrina) y una disminución de los factores de coagulación^(4,5). Por otra parte, en el hemangioendotelio- ma kaposiforme y en el angioma en penacho se puede dar el fenómeno de Kasabach-Merritt⁽⁶⁻⁸⁾. Este se caracteriza por un atrapamiento plaquetar con descenso marcado de las plaquetas y del fibrinógeno con elevación de dímero-D. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina están ligeramente elevados. North afirma que este fenómeno es el que se asemeja más al que se produce en la LMT y se fundamenta en que ambos tienen de base una alteración de los vasos linfáticos con inmunohistoquímicas similares⁽⁹⁾.

Desde su primera descripción hace 15 años, se han publicado un total de 44 casos de LMT. La serie más grandes de casos fue la publicada por Prasad y cols. en 2005 y además fue en la que se acuñó el término de angiomatosis cutáneo-visceral⁽²⁾, aunque posteriormente entró en desuso por la confusión que se genera con el término angioma. La revisión de esta serie de casos nos permite sacar varias conclusiones (Tabla II):

1. La mayoría de los casos se diagnosticaron durante los primeros 6 meses de vida. Suelen debutar con episodios de hemorragia digestiva en el contexto de una trombocitopenia severa. Los estigmas cutáneos suelen pasar desapercibidos la mayoría de las veces.
2. El fenotipo se desarrolla totalmente en la mayoría de los casos, aunque existen excepciones. Khamayasi y cols. presentaron un paciente con solo afectación cutánea⁽¹⁰⁾. También hay series que describen episodios de hemoptisis sin lesiones cutáneas o afectación del tracto gastrointestinal^(11,12). En nuestra serie, la totalidad de los pacientes desarrollaron el fenotipo completo. La afectación pulmonar se evidenció en 4 de los 5 pacientes por TAC y ninguno sufrió episodios de hemoptisis.
3. Tras el tracto gastrointestinal, el pulmón es el segundo órgano más afectado, seguido del hígado y del cerebro. En la literatura, hemos detectado una tendencia a investigar exclusivamente el tracto gastrointestinal, pero las vías respiratorias y el sistema nervioso central también se pueden ver afectados pudiendo darse consecuencias fatales⁽¹²⁾. Por ello, recomendamos realizar un estudio de extensión torácico y cerebral a todos los pacientes. Para este fin podemos emplear la TAC, para detectar la afectación parenquimatosa, o la resonancia magnética nuclear (RMN), para delimitar la extensión y afectación local de la malformación linfática⁽¹³⁾.
4. La histología es característica, pero la inmunohistoquímica es variable. Los principales marcadores empleados son el CD31 (glicoproteína transmembrana de 135 KDa que se expresa en arterias, arteriolas, vénulas, venas, capilares no sinusoidales, así como en las células endoteliales discontinuas de los vasos linfáticos y en macrófagos y plaquetas) y el CD34 (sialomucina que se encuentra en las células endoteliales, células precursoras del sistema hematopoyético y en fibroblastos dendríticos). Los marcadores linfáticos específicos son: Lyve-1 o factor de transcripción nuclear del endotelio linfático (receptor de hialuronidasa cuya expresión está prácticamente limitada al endotelio linfático) y D2-40 (glicoproteína transmembrana presente en el endotelio linfático). Nuestros casos fueron CD31 (+) y CD34(+) y tuvieron una positividad irregular a Lyve-1. En la literatura se recoge una amplia variabilidad inmunohistoquímica. Droitcourt publicó una serie de 4 casos en los que 3 eran CD34 (-), CD34 (-) y LYVE-1 (+). El otro paciente presentó resultados opuestos con CD34 (+), CD34 (+) y LYVE-1 (-)⁽³⁾. Aunque los marcadores linfáticos son importantes para el diagnóstico, su expresión es variable dentro de la malformación. Sí existe un consenso

Tabla II. Tabla de datos más relevantes a partir de la revisión de la literatura.

Pacientes	44 (1987-2019)
Edad media	6 meses
Sexo	Hombres (17), mujeres (14) (sin datos: 13)
Lesiones cutáneas	Múltiples máculas y pápulas congénitas 7 pacientes con aparición de nuevas lesiones 8 pacientes sin lesiones cutáneas
Afectación digestiva	Hemorragias digestivas (40) Estómago (26); colon (14)
Afectación pulmonar	Hemoptisis (6) Nódulos pulmonares radiológicos (10)
Afectación cerebral	5 pacientes
Diagnóstico	Histología compatible con inmunohistoquímica variable
Sirolimus	9 pacientes
Mortalidad	3 pacientes

en la negatividad de GLUT-1, que es un marcador propio de los hemangiomas, y del WT-1, que tiene una fuerte expresión en los tumores vasculares.

5. La rapamicina es un fármaco seguro y efectivo en el tratamiento de la LMT. Esta molécula inhibe la activación de las células T mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio actuando sobre la proteína mTOR⁽¹⁴⁾. Tiene un efecto antineoplásico e induce la inhibición de la angiogénesis incluida la linfangiogénesis⁽¹⁵⁾. Dada la variación fenotípica y la rareza del LMT, la estrategia de tratamiento nunca ha estado bien establecida y los diferentes tratamientos que se han aplicado de forma empírica han tenido resultados decepcionantes. En 2015, Droitcourt fue pionero en publicar el uso de la rapamicina en pacientes con LMT. Se basó en una serie de seis pacientes con malformaciones linfáticas complicadas tratadas de forma efectiva con rapamicina⁽¹⁶⁾. Droitcourt consiguió el cese de los episodios de sangrado digestivo con mejoría en los niveles de plaquetas. Otras pocas series más han empleado la rapamicina, consiguiendo diferentes respuestas cutáneas⁽¹⁷⁻²⁰⁾. En nuestra serie de casos la respuesta ha sido muy adecuada. Al tratarse de una de las primeras indicaciones del uso de la rapamicina, todavía no se tenía experiencia en los niveles de dosificación y niveles séricos diana. Por ello, la monitorización del tratamiento se basó en la detección precoz de efectos secundarios y disminución de la sintomatología. En la actualidad, se están buscando biomarcadores fiables para la monitorización del tratamiento⁽²¹⁾. Se ha visto que las concentraciones séricas en sangre total presentan una gran variabilidad farmacocinética interindividual, es decir que, con concentraciones similares de la misma droga, se consiguen efectos diferentes en cada paciente. La mayoría de los profesionales comienza con una dosis de 0,5 mg/m²

cada 12 horas, con una posterior reducción de la dosis a 0,2-0,3 mg/m² cada 12 horas para mantener los niveles de sangre entre 5 y 15 ng/ml^(22,23). En una cohorte de nuestro grupo de siete pacientes con malformaciones linfáticas en periodo neonatal, se inició con una dosis de 0,8 mg/m² a los 15 días de vida durante 12 meses⁽²⁴⁾. Los niveles plasmáticos se mantuvieron en rangos aceptables de entre 4 a 12 ng/ml, pero dos pacientes tuvieron rangos elevados de 22 y >90 ng/ml. Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios y tuvieron una clara mejoría con disminución significativa de la masa. Con la experiencia adquirida a lo largo de estos años, en nuestra Unidad de Anomalías Vasculares se ha hecho muy evidente la variabilidad interindividual por lo que en una reciente publicación hemos recomendado un esquema de dosificación basado en los síntomas y solo emplear los niveles sanguíneos para guiar la dosificación de la rapamicina. Creemos que la administración de la rapamicina debe depender del fenotipo de la malformación linfática, su extensión, la edad del paciente y principalmente los síntomas⁽²⁵⁾. Los efectos variables de la rapamicina sobre la LMT ponen de relieve el gran desconocimiento que se tiene acerca de la genética molecular y funcionamiento celular. Todavía no se tienen todas las piezas para llegar a entender cómo lesiones histológicas idénticas tienen distintos patrones inmunohistoquímicos con respuestas variables al tratamiento.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a las cinco isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), impidiendo la interacción con su receptor. Al bloquear esta interacción, inhibe eficazmente la supervivencia, proliferación y formación de nuevos vasos sanguíneos en células endoteliales. Se encuentra aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos estadounidense (FDA) para el uso en neoplasias metastásicas colorrectales, neoplasias de pulmón, de cuello uterino y para el glioblastoma. Se empleó por primera vez en 2008 en un paciente de 4 años con diagnóstico de LMT confirmado histológicamente, refractario al tratamiento con corticoides orales y vincristina intravenosa. Debido a las preocupaciones del uso de interferón α -2 A a causa de su edad, se decidió iniciar bevacizumab a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas. A partir de la tercera dosis se consiguió un control completo de los episodios de sangrado⁽²⁶⁾. Basado en esta experiencia, otros equipos investigadores han empleado el bevacizumab como terapia de rescate consiguiendo en todos ellos controlar los episodios de hemorragia digestiva^(20,27,28).

6. Son necesarios más estudios para optimizar el tratamiento y averiguar la base genética de la LMT. En la literatura, hemos encontrado tres fallecimientos a causa de complicaciones hemorrágicas (digestiva y cerebral) a los 5, 7 y 8 meses de vida^(3,29,30). Una detección precoz de esta enfermedad permitirá un mejor control y actuación precoz en los casos de hemorragia aguda, así como su tratamiento con rapamicina.

En conclusión, la LMT es una malformación vascular multifocal caracterizada por nódulos y pápulas rojizas de distribución irregular, con afectación visceral, (principalmente estómago y colon, seguido de pulmón) y trombocitopenia por atrapamiento plaquetar. La descripción de endotelio prominente y en tachuela con proyecciones papilares intraluminales es única y presenta positividad variable para marcadores endoteliales linfáticos. La variabilidad fenotípica descrita ha provocado que no existiese un tratamiento estructurado, lo que ha condicionado unos pobres resultados con casos de mortalidad descrita. Tras haber sido tratados 12 pacientes por diferentes grupos investigadores de forma exitosa y más de 5 años de experiencia en el uso de la rapamicina, debemos recomendar su uso como tratamiento de primera línea de la LMT. El resto de los tratamientos que se han ido aplicando históricamente carecen de evidencia, han presentado resultados inconstantes y solo se deberían de aplicar como segunda opción en casos refractarios a los inhibidores de mTOR.

BIBLIOGRAFÍA

1. North PE, Kahn T, Cordisco MR, Dadras SS, Detmar M, Frieden IJ. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a newly recognized clinicopathological entity. *Arch Dermatol*. 2004; 140(5): 599-606.
2. Prasad V, Fishman SJ, Mulliken JB, Fox VL, Liang MG, Klement G, et al. Cutaneovisceral angiomas with thrombocytopenia. *Pediatr Dev Pathol*. 2005; 8(4): 407-19.
3. Droitcourt C, Bocara O, Fraitag S, Favrais G, Dupuy A, Maruani A. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: Clinical features and response to sirolimus. *Pediatrics*. 2015; 136(2): e517-22.
4. Domp Martin A, Acher A, Thibon P, Tourbach S, Hermans C, Deneys V, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol*. 2008; 144(7): 873-7.
5. Domp Martin A, Ballieux F, Thibon P, Lequerrec A, Hermans C, Clapuyt P, et al. Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch Dermatol*. 2009; 145(11): 1239-44.
6. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. *Am J Dis Child*. 1940; 59(5): 1063-70.
7. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 100(6): 1377-86.
8. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr*. 1997; 130(4): 631-40.
9. Piggott KD, Riedel PA, Baron HI. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a rare cause of gastrointestinal bleeding in the newborn period. *Pediatrics*. 2006; 117(4): e810-3.
10. Khamaysi Z, Bergman R. Multifocal congenital lymphangioendotheliomatosis without gastrointestinal bleeding and/or thrombocytopenia. *Am J Dermatopathol*. 2010; 32(8): 804-8.
11. Maronn M, Catrine K, North P, Browning MB, Kerschner JE, Noel R, et al. Expanding the phenotype of multifocal lymphangioendothe-

- liomatosis with thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(4): 531-4.
12. Com G, Awad S, Trenor CC 3rd. Delayed appearance of cutaneous lesions of cutaneous angiomas (CAT) leading to misdiagnosis of immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 39(4): e236-e2.
 13. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23(4): 178-85.
 14. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017; 168(6): 960-76.
 15. Kobayashi S, Kishimoto T, Kamata S, Otsuka M, Miyazaki M, Ishikura H. Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Sci*. 2007; 98(5): 726-33.
 16. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(6): 1018-24.
 17. Lanöel A, Torres Huamani AN, Feliú A, Sala MJ, Alvarez M, Cervini AB. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: Presentation of two cases treated with sirolimus. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33(4): e235-e9.
 18. Barron SK, Jeng M, Kuo D, et al. Response to MTOR inhibition (rapamycin) in ocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia (MLT)/cutaneous angiomas with thrombocytopenia (CAT). *Pediatr blood cancer Conference 30th Annu Meet Am Soc Pediatr Hematol ASPHO 2017 Montreal, Quebec, Canada*; 2017.
 19. MacDonell-Yilmaz R, Renaud T. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: Diagnosis and treatment of an infant with uncommon findings of a rare disorder. *Pediatr blood cancer Conference 31th Annu Meet Am Soc Pediatr Hematol ASPHO 2018 Pittsburgh, PA, USA*; 2018.
 20. Galletta T, Wurth M, Young L, et al. Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia (MLT) with pulmonary hemorrhage. *Pediatr blood cancer Conference 32th Annu Meet Am Soc Pediatr Hematol ASPHO 2019 New Orleans, LA, USA*; 2019.
 21. Millan O, Wieland E, Marquet P, Brunet M. Pharmacodynamic monitoring of mTOR inhibitors. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(2): 160-7.
 22. Ünal S, Gönülal D, Uçaktürk A, Siyah Bilgin B, Flanagan SE, Gürbüz F, et al. A Novel homozygous mutation in the KCNJ11 gene of a neonate with congenital hyperinsulinism and successful management with sirolimus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8(4): 478-81.
 23. Czechowicz JA, Long-Boyle JR, Rosbe KW, Mathes EF, Frieden IJ, Shimano KA. Sirolimus for management of complex vascular anomalies - A proposed dosing regimen for very young infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 105: 48-51.
 24. Triana P, Miguel M, López Gutiérrez JC. Oral sirolimus: An option in the management of neonates with life-threatening upper airway lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol*. 2019; 17(5): 504-11.
 25. Triana P, Miguel M, López-Gutierrez JC. Clinical monitoring challenges in the pharmacological treatment and management of lymphatic anomalies with mammalian target of rapamycin inhibition. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(4): 547-8.
 26. Smith AR, Hennessy JM, Kurth MA, Nelson SC. Reversible skeletal changes after treatment with bevacizumab in a child with cutaneous angiomas with thrombocytopenia syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(3): 418-20.
 27. Kline RM, Buck LM. Bevacizumab treatment in multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(4): 534-6.
 28. Noel RJ, Duffy KJ, Kelly ME, Tondravi N, North PE, Drolet BA. Endoscopic management of gastrointestinal bleeding from multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: limited efficacy and complications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(6): 822-4.
 29. Maronn M, Catrine K, North P, Browning MB, Kerschner JE, Noel R, et al. Expanding the phenotype of multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(4): 531-4.
 30. Odell JM, Haas JE, Tapper D, Nugent D. Infantile hemorrhagic angiodyplasia. *Pediatr Pathol*. 1987; 7(5-6): 629-36.