

Nuestra experiencia con la utilización de sirolimus en el tratamiento de anomalías vasculares complejas

C. Giménez-Aleixandre¹, N.A. Méndez-Aguirre¹, T. Martínez-Menchón², Ó. Girón Vallejo¹, M. Fernández-Ibieta¹, B. Ferri-Ñíguez³, V. Villamil¹, Á. Sánchez-Sánchez¹, C.A. Montoya-Rangel¹, J.P. Hernández-Bermejo¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica, ²Servicio de Dermatología, ³Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

RESUMEN

Objetivos. Los inhibidores mTOR se están utilizando para el tratamiento de anomalías vasculares (AV) complejas sin respuesta a tratamientos convencionales. Presentamos nuestros resultados en pacientes pediátricos tratados con sirolimus.

Métodos. Análisis retrospectivo de pacientes tratados con Sirolimus, entre 2014 y 2017, describiendo el tipo de anomalía vascular, respuesta al tratamiento y complicaciones derivadas de su empleo. Se incluyeron pacientes con anomalías vasculares complejas, tras firma del consentimiento informado y con dosis inicial de 0,8 mg/m²/12 horas, monitorizando niveles plasmáticos. Se definió respuesta favorable tanto en términos clínicos como radiológicos.

Resultados. Recibieron sirolimus 9 pacientes, mediana de edad de 14 meses (RIQ: 1 mes-14 años). El 66% fueron niñas. Se trataron 5 malformaciones linfáticas (ML) microquísticas complejas (en algunas como coadyuvante a otros tratamientos), 1 linfangioendoteliosomatosis multifocal con trombopenia, 1 linfangiomatosis kaposiforme, 1 malformación mixta veno-linfática, 1 hemangioendoteliosoma kaposiforme (HEK). Mediana de tratamiento: 4 meses (2-18 meses). En 6 pacientes (66%) se objetivó resolución o mejoría de las lesiones. El paciente con HEK mostró resolución completa tras 2 meses de tratamiento. En dos pacientes con ML microquística y en el paciente con malformación mixta, se apreció mejoría clínica y disminución del tamaño de las lesiones tras una mediana de tratamiento de 3 meses. Se apreció efecto rebote en dos ML al suspender el tratamiento. Tres pacientes presentaron hipertransaminasemia e hipercolesterolemia, sin precisar tratamiento médico.

Conclusiones. En nuestro estudio, objetivamos que el sirolimus tuvo una eficacia moderada en el tratamiento de AV complejas, pero fue resolutivo en el HEK.

PALABRAS CLAVE: Sirolimus; Inhibidor mTor; Anomalías vasculares; Hemangioendoteliosoma kaposiforme.

OUR EXPERIENCE WITH SIROLIMUS FOR THE TREATMENT OF COMPLICATED VASCULAR ANOMALIES

ABSTRACT

Aim of the study. mTOR inhibitors are being used to treat complex vascular anomalies (VA) without response to conventional treatments. We report our results in pediatric patients treated with sirolimus.

Methods. Retrospective review of patients treated with sirolimus between 2014 and 2017, analyzing vascular anomaly type, treatment response and complications. Treatment protocol included patients with complex vascular anomalies, after signing the informed consent. The initial dose was 0.8 mg/m²/12 h, verifying plasmatic levels. Favorable response was defined both in clinical and radiological terms.

Main results. Sirolimus was employed in nine patients, median age 14 months old (1 month-14 years), 66% girls. Five complex microcystic lymphatic malformations (LM), one multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia, one kaposiform lymphangiomatosis, one lymphatic-venous malformation and one kaposiform hemangioendothelioma (KHE) were treated. Median treatment was 4 months (IQR 2-18 months). Resolution or improvement was objectified in four patients (44%). KHE patient presented complete resolution after two months of treatment. Two patients with micro-cystic LM and the one with lymphatic-venous malformation improved after a median treatment of three months. Two patients presented rebound effect after discontinuing treatment. Three patients had hypertransaminasemia and hypercholesterolemia without requiring medical treatment.

Conclusion. Sirolimus presented mild effects for treatment of complex VA in our study, but was highly resolute at KHE.

KEY WORDS: Sirolimus; mTor inhibitor; Vascular anomalies; Kaposiform hemangioendothelioma.

INTRODUCCIÓN

Desde 2012, los inhibidores de la vía mTOR, como la rapamicina o sirolimus, se han empleado en el tratamiento de AV complejas que no responden a los tratamientos estandarizados de primera línea (láser, punciones más esclerosis, combinaciones con vincristina, etc.)⁽¹⁻⁶⁾. La vía mTOR regula el crecimiento y la proliferación celular, la angiogénesis y la linfangiogénesis, y sus antagonistas han sido ampliamente usados en la prevención del rechazo al trasplante de órganos

Correspondencia: Dra. Cristina Giménez Aleixandre. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. del Palmar, s/n. 30012 Murcia.
E-mail: cgimaleix@gmail.com

Recibido: Mayo 2018

Aceptado: Diciembre 2018

(riñón principalmente). Antes de su uso en AV, el sirolimus se utilizó para tratar a pacientes con síndromes que incluían hamartomas, como la esclerosis tuberosa⁽⁷⁾ y la linfangioleiomiomatosis⁽⁸⁾. En 1999 se aprobó su empleo como inmunosupresor en el trasplante, aunque también tiene otras indicaciones fuera de prospecto, como el tratamiento de tumores tipo sarcomatoso de tejidos blandos, uveítis, y prevención de la reestenosis tras la colocación de *stents* coronarios, entre otros. Dada su efectividad en estas condiciones, el sirolimus se probó por primera vez como tratamiento para AV en un lactante con HEK grave, refractario a todos los regímenes de tratamiento (esteroides, vincristina, ciclofosfamida, bevacizumab y embolización). El paciente no solo tuvo una resolución completa de la coagulopatía en los dos meses siguientes al inicio del tratamiento, sino que también experimentó mejoras sustanciales en el dolor y en el tamaño de la lesión^(9,10). Este éxito inicial impulsó un ensayo clínico de fase II que evaluó la seguridad y eficacia del sirolimus en el tratamiento de anomalías vasculares complicadas⁽¹¹⁾. Este estudio demostró que el sirolimus era un tratamiento seguro, con respuestas notables en pacientes con malformaciones linfáticas microquísticas y difusas, malformaciones capilares y malformaciones venolinfáticas.

El objetivo de este trabajo fue presentar nuestra serie de niños con AV complejas tratadas con sirolimus (rapamicina).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias de los pacientes tratados con sirolimus en nuestra Unidad de Anomalías Vasculares, entre 2014 y 2017, analizando tipo de anomalía vascular, respuesta al tratamiento y complicaciones derivadas de su empleo. El protocolo de tratamiento incluyó pacientes con anomalías vasculares complejas, tras firma de consentimiento informado y con dosis inicial de 0,8 mg/m²/12 horas por vía oral, monitorizando niveles plasmáticos: primer mes semanalmente, y, posteriormente, de forma mensual. El rango terapéutico se fijó entre 5 y 15 ng/ml. Los ajustes de dosis se basaban en la concentración plasmática o si existieron efectos adversos. Se definió el tipo de AV, ubicación y extensión de las lesiones según criterios clínicos y radiológicos, realizando resonancia magnética en todos los pacientes que iniciaron sirolimus, antes del inicio del tratamiento y al año. Se estudió la duración del tratamiento y los efectos adversos. La decisión de finalizar el tratamiento se tomó dependiendo de la respuesta clínica o la constatación de la falta de eficacia.

Se definió **respuesta completa** como: desaparición de lesiones en pruebas de imagen y resolución total de la clínica; **respuesta parcial**: disminución de > 20% de volumen en pruebas de imagen y mejoría sintomática; **ausencia de respuesta**: persistencia sin cambios de la malformación en pruebas de imagen, sin mejoría clínica en los primeros 6 meses tras iniciar el tratamiento; **progresión de enfermedad**: aumento de tamaño de la malformación a pesar de tratamiento con sirolimus. Se

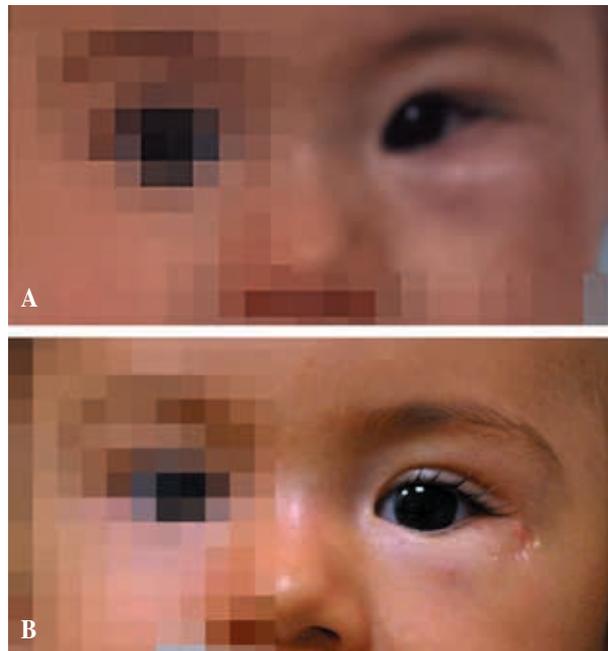


Figura 1. Hemangioendotelioma kaposiforme suborbitario izquierdo. A) Antes de iniciar el tratamiento con sirolimus. B) A los 4 meses de recibir sirolimus.

definió como **rebote**, al aumento de la lesión o reaparición de los síntomas al retirar el tratamiento.

Para el apartado de discusión, se realizó una revisión bibliográfica, empleando los términos “sirolimus”, “rapamicina”, “vascular anomalies” en PubMed. Se usó el paquete estadístico “Graph Pad[®]” disponible *online* para la estadística descriptiva.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Entre 2014 y 2017 se trataron con sirolimus 9 pacientes con anomalías vasculares con componente linfático. Varios pacientes iniciaron sirolimus como primera opción de tratamiento; en el resto, se decidió iniciarlo por falta de respuesta a otros tratamientos previos (Tabla I). Hubo predominio femenino (2:1), con mediana de edad de 14 meses (1 mes-14 años). Se trataron 4 ML microquísticas complejas: 1 ML con quilotorax y MC difusa asociada; 1 ML en la órbita ocular retrobulbar; 1 ML cérvico-facial con afectación de suelo de la boca; 1 ML en miembro superior. Se trataron también 1 ML macroquística cervical de diagnóstico prenatal, 1 linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia que ingresó en dos ocasiones por melenas y hematemesis (con necesidad transfusiones de plaquetas y concentrado de hematíes), 1 linfangiomatosis kaposiforme, 1 malformación mixta venolinfática del pie, 1 hemangioendotelioma kaposiforme (HEK) infraorbitario izquierdo (Fig. 1) que estaba produciendo destrucción de la órbita (Tabla I). En varios casos el sirolimus se empleó como

Tabla I. Datos de los pacientes del estudio.

Género	Anomalía vascular	Localización	Tratamiento		Eddad inicio	Duración tratamiento	Efectos adversos	Dosis	Niveles plasmáticos	Resolución o mejoría
			Antes	Simultáneo						
F	MC difusa ML	Tórax, quilotórax	Dieta monogen	-	1 mes	4 meses (fin)	No	0,8 mg/m ² /12 h 0,8 mg/m ² /48 h	40 ng/ml 13 ng/ml	No
F	ML	Globo ocular (retrobulbar)	-	Corticoides Cirugía	4 años	10 meses (sigue)	Hipertransaminasemia	0,8 mg/m ² /12 h	8019 ng/ml	Sí
F	ML	Cervical	-	-	2 meses	1,5 meses (fin)	Hipercolesterolemia	0,8 mg/m ² /12 h	15-17 ng/ml	No
M	LMK	Pericárdico (taponamiento), esplénico, vertebral	Dieta monogen	-	13 meses	8 meses (sigue)	Hipertransaminasemia	0,8 mg/m ² /12 h	4-7,5 ng/ml	Parcial
M	LEMT	Intestinal	Transfusiones	-	4 meses	6 meses (sigue)	No	0,8 mg/m ² /12 h	6-13,7 ng/ml	Parcial (< 50.000 plaquetas, disminución transfusiones)
F	ML	Cérvico-facial	-	-	13 años	1,5 años (fin)	No	0,8 mg/m ² /12 h	8,6-12 ng/ml	No
F	HEK	Infraorbitario (destrucción órbita)	-	-	4 meses	15 meses (fin)	No	0,8 mg/m ² /12 h	4,5-9,6 ng/ml	Sí
M	MLY	Pie	Láser, cirugía, presoterapia, escleroterapia	-	6 años	6 meses (sigue)	No	0,8 mg/m ² /12 h	5-6 ng/ml	Sí
F	ML	Brazo	Láser, presoterapia	-	9 años	12 meses (sigue)	No	0,8 mg/m ² /12 h	6,5-15,7 ng/ml	Sí

F = Femenino; M = Masculino; MC = malformación capilar; ML = Malformación linfática; LMK = Linfangiomatosis Kaposiforme; LEMT = Linfangioendoteliomatosis multifocal con Trombopenia; HEK = Hemangioendoteloma Kaposiforme; MLY = Malformación linfático-venosa



Figura 2. Malformación linfática microquistica en brazo. A) Antes de iniciar sirolimus. B) A los 3 meses tras el inicio del sirolimus.

coadyuvante a otros tratamientos, lo que dificulta saber con exactitud su papel en la respuesta clínica de los pacientes.

La decisión de suspender el tratamiento respondió en nuestra serie a varias causas. En el momento del cierre del estudio (enero 2018), 4 pacientes habían dejado el tratamiento con sirolimus: el HEK infraorbitario (por resolución completa del cuadro); la paciente con ML y MC difusa por curación del quilotórax (sin cambios en lesiones cutáneas tras 3 meses de tratamiento); la ML macroquistica cervical por mejoría de la lesión tras esclerosis con Bleomicina (este paciente se abordó de manera conservadora inicialmente, pero al final se decidió punción y esclerosis por la presencia de quistes grandes y accesibles, y la buena experiencia previa con punciones de casos similares); una de las ML microquisticas (cervicofacial) por ausencia de respuesta al tratamiento tras 1,5 años. El resto de pacientes continuaba con el tratamiento y los controles clínicos y de laboratorio. Se apreció efecto rebote parcial en la ML macroquistica cervical y una ML microquistica (en brazo) al suspender el tratamiento; esta última reinició sirolimus con buena respuesta posterior.

Eficacia y seguridad

Tras una mediana de tratamiento de 4 meses (RIQ: 2- 18 meses), la tasa de respuesta con mejoría parcial o completa fue del 66% (6 pacientes). En dos pacientes, a pesar de que no se logró controlar las lesiones, sí que se evidenciaron cambios clínicos favorables: disminución del derrame pleural y pericárdico en la linfangiomatosis kaposiforme; mantener niveles de plaquetas $> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ y disminución de necesidad de transfusiones en el paciente con linfangioendoteliomatosis multifocal con trombopenia. El paciente con HEK mostró resolución completa tras 2 meses de tratamiento (Fig. 1). En dos pacientes con ML microquistica (en brazo y ocular retrobulbar) (Figs. 2 y 3) y en el paciente con malformación mixta veno-linfática, se apreció mejoría clínica y disminución del tamaño de las lesiones tras

una mediana de tratamiento de 3 meses (Tabla I). Se apreció efecto rebote parcial en dos ML al suspender el tratamiento, sin llegar este a empeorar respecto al estado inicial. Tres pacientes presentaron hipertransaminasemia y/o hipercolesterolemia, sin precisar tratamiento médico, ni retirada de sirolimus por dicho motivo, aunque sí que se ajustó la dosis. Ningún paciente empeoró con la administración de sirolimus. En el paciente de menor edad (1 mes al iniciar el tratamiento), diagnosticado de MC difusa y ML con quilotórax, unos niveles plasmáticos altos (hasta 40 ng/ml) llevaron a espaciar la dosis a cada 48 horas, logrando así mantener niveles plasmáticos en rango.

DISCUSIÓN

Eficacia del sirolimus

El uso de sirolimus se ha expandido rápidamente y parece ser eficaz en una multitud de malformaciones vasculares^(12,13). Aunque los ensayos controlados actuales permanecen en fase experimental y aún dista mucho su indicación en prospecto, se están publicando muchas series y casos aislados, así como el ensayo en fase II, con resultados prometedores respecto a la eficacia del tratamiento con sirolimus para las malformaciones linfáticas macroquisticas y microquisticas⁽¹²⁻¹⁸⁾, malformaciones combinadas con componente linfático y malformaciones linfáticas difusas, como la enfermedad de Gorham-Stout⁽¹⁹⁾. Además, el sirolimus ha demostrado recientemente su eficacia para estabilizar o mejorar los derrames pleurales/pericárdicos y la enfermedad ósea asociada a ML complejas (como la linfangiomatosis kaposiforme, entre otras)⁽²⁰⁻²²⁾. Aunque la evidencia es limitada, el sirolimus parece tener un papel en el tratamiento de algunas malformaciones venosas complicadas, como el *Blue rubber bleb syndrome*, y otras, reduciendo el dolor, la flebitis y la formación de flebolitos. El papel del sirolimus en el tra-

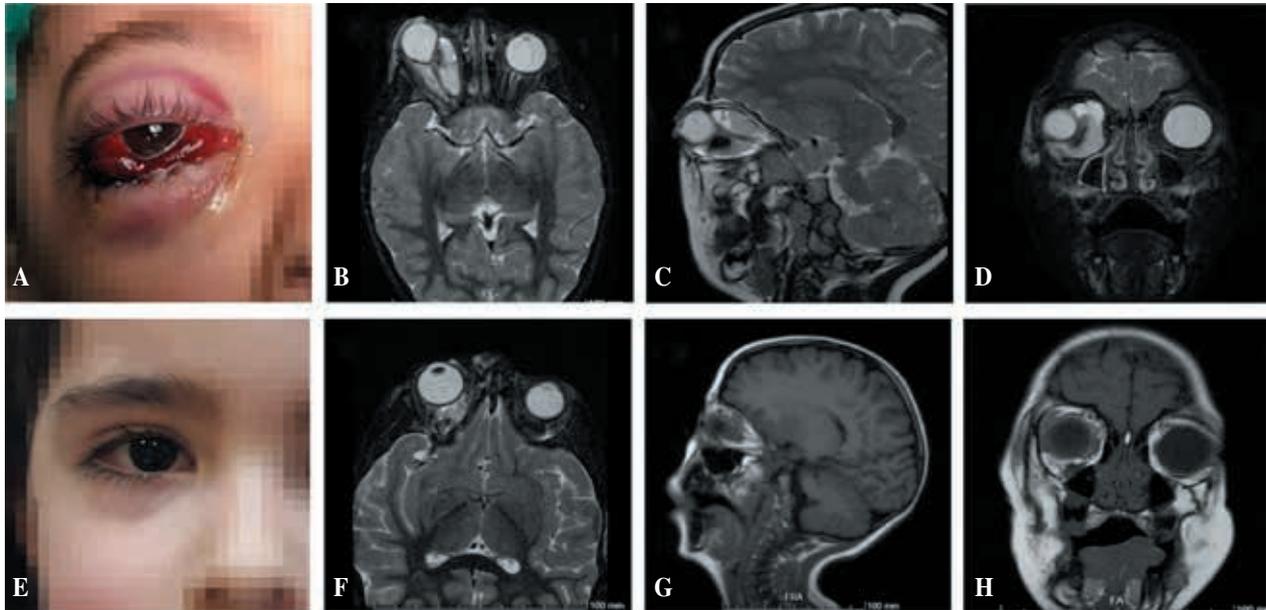


Figura 3. Malformación linfática microquistica retroorbitaria derecha. (Arriba) Imágenes antes de recibir tratamiento con sirolimus: A) Imagen de la lesión al debut, con 2 días de evolución. B, C y D) Cortes axial, sagital y coronal de resonancia magnética. (Abajo) Imágenes tras tratamiento con sirolimus: E) Imagen tomada 3 semanas después de iniciar tratamiento. F, G y H) Cortes axial, sagital y coronal de resonancia magnética tras una semana de tratamiento.

tamiento de malformaciones capilares no está claro en este momento. Algunos estudios informan que el sirolimus tópico y oral puede mejorar la eficacia del tratamiento con láser en las malformaciones capilares y síndromes con telangiectasias cutáneas, digestivas o viscerales. Respecto a las MAV, no se ha documentado que el sirolimus tenga eficacia en este tipo de AV concreta⁽²⁰⁻²²⁾. En nuestra serie, el éxito del tratamiento ha sido menor que lo publicado, con una tasa de respuesta del 66%. Objetivamos que en el caso del HEK, la respuesta fue evidente y precoz, por lo que, junto con otros autores, nos preguntamos si es necesario un cambio de estrategia en su tratamiento, considerando ya al sirolimus como terapia de primera línea, y sustituyendo a la combinación de vincristina, ticlopidina y ácido acetilsalicílico, dadas la eficacia similar y la menor tasa de efectos adversos del sirolimus. Respecto a los otros 3 casos con respuesta clínica y radiológica, la característica común a todos ellos es la existencia de un componente linfático microquistico. En nuestro estudio, la administración de sirolimus en algunos pacientes de forma coadyuvante a otros tratamientos, dificulta saber con exactitud su papel en la mejoría clínica o radiológica. La eficacia fue pues, moderada y algo menor de lo publicado, ya que al contrario que otros autores, no pudimos demostrar que el sirolimus sea eficaz, por ejemplo, en las ML macroquisticas. Tal vez, de haber prolongado su administración, se hubiera demostrado mayor eficacia, aunque pensamos que el sirolimus no es el tratamiento de primera línea en estos casos.

Dosificación

Según el ensayo clínico de fase II, el sirolimus generalmente administrado por vía oral como un comprimido o sus-

pensión líquida en una dosis inicial de 0,8 mg/m² dos veces al día mantiene unas concentraciones de 10 a 15 ng/ml. Este objetivo terapéutico se basó en el uso de sirolimus en pacientes pediátricos con trasplante renal. Sin embargo, en pacientes con anomalías vasculares, han sido eficaces niveles más bajos de sirolimus, y en la actualidad se consideran suficientes niveles de 4 a 12 ng/ml. Hay autores que recomiendan tratamiento de mantenimiento más alto (entre 12 y 20 ng/ml), secundando las pautas de inmunosupresión postrasplante⁽²³⁾. En neonatos y lactantes pequeños, es probable que sea necesaria una dosificación menor^(24,25). De hecho, en nuestra serie, los pacientes de menos de 4 meses precisaron espaciamiento de las tomas de una dosis inicial dos veces al día, a una dosis cada 48 horas, sin que se produjeran efectos adversos. Los efectos secundarios tienden a ser dependientes de la dosis, siendo los más comunes aftas en la boca, molestias gastrointestinales, cefaleas, supresión de la médula ósea y alteraciones metabólicas o de laboratorio (alteración del perfil lipídico y hepático). Mientras dure la pauta de sirolimus, son necesarias la exploración física y la realización de analítica (incluyendo perfil hepático y lipídico). En nuestra serie, se objetivaron alteraciones analíticas sin repercusión clínica (tres casos de hipertransaminasemia y/o hipercolesterolemia). Debido a la inmunosupresión, algunos autores recomiendan profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En nuestro trabajo no se pautó esta profilaxis (conforme a otros estudios y series), sin objetivarse dicho evento adverso.

Pese a que nuestra mediana de tratamiento es de tan solo 4 meses, hemos observado que, aunque el tiempo de respuesta varía entre los pacientes, el efecto máximo generalmente ocurre en los primeros 3-4 meses. La duración del tratamiento no

está definida y debe ser determinada de forma individual⁽²⁶⁾. En efecto, en nuestra serie, la eficacia se comenzó a apreciar en los controles clínicos a las 4-6 semanas de tratamiento. En el caso del HEK, no ha habido recurrencia. Sin embargo, en el caso de 2 ML se apreció empeoramiento de las lesiones tras la retirada de sirolimus (tras haber presentado mejoría parcial inicialmente), por lo que se volvió a instaurar. En el momento del cierre del estudio (enero 2018), 4 pacientes habían dejado el tratamiento con sirolimus (*ver Resultados*) y 5 pacientes seguían en terapia, 3 por mejoría de las lesiones y 2 por escaso tiempo de seguimiento.

No todas las anomalías vasculares responden de la misma manera, y algunas de ellas parecen no responder al tratamiento con sirolimus. Hay informes de casos aislados de hemangiomas y MAV que han respondido al sirolimus, aunque por lo general, este fármaco no es eficaz en estas dos AV. Por otro lado, aunque las ML macroquísticas localizadas se tratan habitualmente mediante esclerosis o cirugía, se ha propuesto el uso de sirolimus como tratamiento adyuvante, dado que es menos agresivo. Se ha objetivado que las ML complejas difusas con afectación visceral u ósea (síndrome de Gorham) muestran también buena respuesta al sirolimus.

Conclusión

En nuestra experiencia, los mejores resultados del tratamiento con sirolimus en las AV se produjeron en las ML con componente microquístico y el HEK.

BIBLIOGRAFÍA

- Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Barenstei A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics*. 2015; 136(1): e203-14.
- Dasgupta R, Fishman SJ. Vascular anomalies in infants and children. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23: 157-238.
- 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: 1018-24.
- Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesh M, Sovinz P, Seidel M. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 1579-84.
- Alemi AS, Rosbe KW, Chan DK, Meyer AK. Airway response to Sirolimus therapy for the treatment of complex pediatric lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79: 2466-9.
- Nadal M, Giraudeau B, Tavemier E, Jonville-Bera AP, Lorette G, Maruani A. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in vascular anomalies: A systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96: 448-52.
- Yang G, Yang L, Yang X, Shu X, Wang J, Liu Y, et al. Efficacy and safety of a mammalian target of rapamycin inhibitor in pediatric patients with tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015; 9: 626-30.
- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1595-606.
- Oza VS, Mamlouk MD, Hess CP, Mathes EF, Frieden IJ. Role of sirolimus in advanced kaposiform hemangioendothelioma. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33: e88-92.
- Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, Woosley J, Morrell DS. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55: 1396-8.
- Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016; 137: e20153257.
- Hartford CM, Ratain MJ. Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82: 381-8.
- Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: e194-7.
- Kim D, Benjamin L, Wysong A, Hovsepian D, Teng J. Treatment of complex periorbital venolymphatic malformation in a neonate with a combination therapy of sirolimus and prednisolone. *Dermatol Ther*. 2015; 28: 218-21.
- Yesil S, Tanyildiz HG, Bozkurt C, Cakmakci E, Sahin G. Single-center experience with sirolimus therapy for vascular malformations. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 33: 219-25.
- Thirion S, Jamblin P, Demarche M, Boon L, Thiry A, Hoyoux C. A new treatment for vascular anomalies: Six cases treated with rapamycin. *Arch Pediatr*. 2017; 24: 600-6.
- Vlahovic AM, Vlahovic NS, Haxhija EQ. Sirolimus for the treatment of a massive capillary-lymphatico-venous malformation: A case report. *Pediatrics*. 2015; 136: e513-6.
- Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC 3rd. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope*. 2018; 128: 269-76.
- Cramer SL, Wei S, Merrow AC, Pressey JG. Gorham-Stout disease successfully treated with sirolimus and zoledronic acid therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38: e129-32.
- Trenor CC 3rd. Sirolimus for refractory vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57: 904-5.
- Goldenberg DC, Carvas M, Adams D, Giannotti M, Gemperli RJ. Successful treatment of a complex vascular malformation with sirolimus and surgical resection. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 39: e191-5.
- Dvorakova V, Rea D, O'Regan GM, Irvine AD. Generalized lymphatic anomaly successfully treated with long-term, low-dose sirolimus. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35: 533-4.
- 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.
- Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, Mobberley-Schuman PS, Hammill AM, Adams DM. Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64: e26470.
- Emoto C, Fukuda T, Mizuno T, Schniedewind B, Christians U, Adams DM. Characterizing the developmental trajectory of sirolimus clearance in neonates and infants. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016: 411-7.
- Triana P, Dore P, Nuñez Cerezo V, Cervantes V, Vilanova A, Miguel M, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017; 27: 86-90.