

蓝色橡皮疱痣综合征的研究进展

纪凯彬, 龚晓兵*

暨南大学附属第一医院消化内科, 广东 广州

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

蓝色橡皮疱痣综合征(blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)是一种罕见的先天性血管畸形疾病,主要表现为皮肤和胃肠道的多发性静脉曲张,并可能累及其他器官。其病因可能与TEK/TIE2基因突变及PI3K/AKT/mTOR信号通路的异常激活有关。临床表现多样,主要症状包括慢性消化道出血及继发性贫血。诊断依赖于特征性皮肤病变及内镜检查,并需与其他血管畸形疾病鉴别。目前尚无标准有效的治疗方法,无法治愈,多以对症治疗为主。总之,BRBNS的发病机制仍不明确,临床上极易漏诊或误诊,尚缺乏统一的治疗标准,基于此,本文对BRBNS的流行病学、病因及发病机制、病理生理、临床表现、诊断和治疗等方面进行综述,以期提高临床对该病的认识,改善患者预后。

关键词

蓝色橡皮疱痣综合征, 发病机制, 诊断, 治疗

Research Progress of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome

Kaibin Ji, Xiaobing Gong*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) is a rare congenital vascular disorder characterized by multiple venous malformations, primarily affecting the skin and gastrointestinal tract, with possible involvement of other organs. It is associated with TEK/TIE2 gene mutations and abnormal activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. The main clinical manifestations include chronic gastrointestinal bleeding and secondary anemia. Diagnosis relies on characteristic skin lesions and

*通讯作者。

endoscopic examination, requiring differentiation from other vascular malformations. Currently, no standardized or curative treatment exists, and management focuses on symptomatic relief. Due to its unclear pathogenesis, high misdiagnosis risk, and lack of treatment guidelines, this review summarizes the epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, and management of BRBNS to enhance clinical awareness and improve patient outcomes.

Keywords

Blue Rubbery Nevus Syndrome, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

蓝色橡皮疱痣综合征(blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)是一种罕见的先天性血管疾病,表现为多个器官系统的多发性静脉畸形,主要累及皮肤和胃肠道[1]。由于其罕见性, BRBNS 的病因和发病机制至今尚未完全阐明,在临床上极易漏诊、误诊,且仍缺乏明确的治疗管理方法,导致患者预后欠佳。现就该病的流行病学、病因及发病机制、病理生理、临床表现、诊断和治疗等方面进行综述,以期对相关领域的研究人员和临床医生提供有价值的参考。

2. 发现史及流行病学

BRBNS 最早在 1818 年由英国皮肤科医生 George Gaskoin 首次发现,1860 年 Gascoyen 首次报告了该疾病,直到 100 年后 Bean 才对其进行了更全面及特征性的描述:皮肤病变呈蓝色且触诊时呈橡胶状,并依据此特征将其命名为蓝色橡皮疱痣综合征(BRBNS),亦称为 Bean 综合征[2]。

BRBNS 的发病率约为 1/14,000,到目前为止国内外文献中报告的病例数约 350 例,在各个种族中均有发现该病,其中在白种人中最为常见[3][4]。该综合征在男性和女性的发病率基本相同,在各年龄段均可发病,皮肤表现通常在出生或幼儿期发病,内脏受累则往往在成年早期才出现[5]。

3. 病因及发病机制

BRBNS 通常是一种散发性疾病,但据有关报道,在几例与 9p 染色体相关的家族性病例中也发现了 BRBNS 的常染色体遗传[6]。目前多数研究认为 BRBNS 可能是由胚胎发育与分化过程中组织结构错位或发育不全所导致,其本质是弥漫性复杂的静脉畸形(VM),而不是典型的血管瘤[7]。

TIE2(又称 TEK)基因编码血管生成素受体 TIE2,属于酪氨酸激酶受体家族,对调控新血管的形成及维持血管稳态具有重要作用,既往的研究揭示了大约 50%的静脉畸形与 TEK 基因突变有关。Nobuhara 等人发现 TIE2 的激活突变也与 BRBNS 的发生发展相关[8]。随后, Soblet 等人的研究进一步鉴定出 TEK/TIE2 中同一等位基因(顺式)上的两个体细胞双突变(T1105N-T1106P)是 BRBNS 的主要致病突变类型[9]。该研究涉及 17 例确诊为 BRBNS 的患者,其中 15 例(88.2%)携带 TEK 基因突变,主要表现为第 17 号和第 23 号外显子的点突变,这两个外显子编码 TIE2 的胞内结构域,尤其是首个酪氨酸激酶结构域、激酶插入域和 C 端尾域,可引起氨基酸替换或在 C 末端产生提前终止密码子,从而影响 TIE2 受体的结构和功能。上述突变可在无配体结合的情况下诱导 TIE2 受体磷酸化,进而引发 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的过度激

活。这一信号通路参与血管的生成和稳定过程, 其异常激活可能导致静脉畸形的异常增殖, 从而形成 BRBNS 特征性的蓝色橡皮样血管病灶[9] [10]。不仅如此, Soblet 等人还根据 TEK 的不同突变形式将静脉畸形(VM)进一步分为 4 种, 即单一静脉畸形(TEK L914F 体细胞突变)、多发静脉畸形(TEK R915C 嵌合突变合并 TEK Y897C 体细胞突变)、家族遗传性静脉畸形(TEK R849W 种系突变合并 TEK Y1108 体细胞突变)以及 BRBNS。

TEK 基因突变的外显率较高, 但也有部分患者未检测到该突变, 提示可能存在低频率体细胞突变或非 TEK 相关的致病机制, 其具体的作用机制有待进一步明确及验证。此外, 还有研究报道了在 BRBNS 患者病变组织的小血管中检测到 c-kit, 这表明 SCF(干细胞因子)/c-kit 信号通路可能参与了静脉畸形的持续生长[11]。

4. 病理生理及组织病理

如前所述, 最新的研究表明编码 TIE2 的 TEK 基因突变与 BPBNS 的发病密切相关。TIE2 是一种跨膜受体, 主要由内皮细胞表达, 在血管生成重塑过程中发挥重要作用, 包括参与破坏现有血管的稳定性、内皮细胞迁移、微血管形成以及随后间充质细胞对新形成微血管的稳定[12] [13]。当 TIE2 受体被激活时, 它会触发一系列化学信号的释放, 从而促进内皮细胞和平滑肌细胞之间的细胞间交流, 导致新血管的形成, 并保护这些血管的结构和完整性。由于体细胞活化突变, BRBNS 患者中的 TEK 受体呈现出组成性活性, 导致信号通路持续异常激活, 引发血管生成失控[5]。与其他类型的血管畸形(如单灶性静脉畸形、毛细血管畸形或动静脉畸形)相比, BRBNS 常伴有特定的双重体细胞突变, 这一突变模式可能更易引起成簇性、扩散性的血管增生; 同时, 尽管 BRBNS 与部分 PIK3CA 相关的静脉畸形在下游 PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常上存在相似性, 其临床表现却更为复杂和多样, 提示可能还存在其他独特的细胞微环境或辅助信号参与其中[14]。

BPBNS 皮肤病变的组织病理学表现不具有特异性, 具有静脉畸形的特征, 可见大而曲折的扩张血管, 其管壁薄, 平滑肌极少或没有[15]。消化道病变主要位于粘膜下层, 粘膜受累较少, 畸形血管的肌层通常与粘膜肌层融合, 消化道肌层和肠系膜也可能受累[16]。其组织病理学表现为成团扩张的不规则血管腔, 腔内含有红细胞和纤维蛋白样物质, 管腔内壁被覆单层内皮细胞, 部分大血管腔隙内皮细胞增生, 形成乳头状结构突向管腔[17]。

5. 临床表现

BRBNS 常累及皮肤及胃肠道, 在中枢神经系统、眼、肺、肝脏、脾脏、肾及肾上腺、腮腺和下颌腺、胸膜、腹膜、骨骼、肌肉和关节等多个器官组织系统也可见累及, 且随着年龄的增长, 静脉畸形的大小和数量也会逐渐增加[18]。有资料显示: 在 250 例文献报道的患者中, BRBNS 累及皮肤的比例为 94.8% (四肢最常见, 70.0%), 胃肠道为 77.2%, 中枢神经系统为 17.36%, 肝脏为 13.32%, 其余眼、肺、脾脏、肾脏、骨骼肌肉等器官系统病变较为罕见[19]。另有一项国外的多中心队列研究涉及了 44 名确诊 BRBNS 的患者, 结果显示所有患者均有皮肤或胃肠道(有时两者兼有)受累[18]。

BRBNS 因血管畸形累及的部位不同而有不同的临床表现。皮肤病变依据形态学特征分为三型: I型(毁损型)为快速增大的侵袭性静脉畸形, 易阻塞重要组织; II型(经典型)表现为蓝紫色橡胶状质软的可压缩囊性结节, 可伴有局部疼痛或多汗; III型(斑丘疹型)以蓝黑色不规则斑疹/丘疹为特征, 易与色素痣融合[16]。胃肠道受累以结直肠及小肠为主, 常表现为慢性、间歇性出血及继发的缺铁性贫血, 严重者可出现急性大出血或消化道并发症, 如肠梗阻、肠套叠和破裂[4]。部分患者仅表现为难治性贫血[3]。中枢神经系统受累可引起癫痫、脑梗塞或脑出血[20]。眼部病变可致眼球突出或失明[21]。肺部受累可导致慢性

咳嗽、咯血[22]。此外, 其他受累器官可能表现为血尿、阴道流血、心包积血、髓内或关节腔出血、血栓形成及凝血功能障碍等[4] [19]。

6. 诊断及鉴别诊断

目前 BRBNS 尚无统一的诊断标准, 其初步诊断基于其特征性的皮肤病变和/或胃肠道受累表现, 进一步确诊有赖于内镜、影像学及组织病理活检等检查, 其中内镜检查在其诊断和治疗过程中发挥着至关重要的作用, 尤其是近年来胶囊内镜及小肠镜的广泛应用显著提高了小肠病变的检出率。BRBNS 的诊断依据包括[3] [9] [18] [22] [23]: ① 出生时存在一个明显可见的皮肤或皮下病变(大于所有其他可见病变面积的 10 倍), 同时伴有 10 个及以上小的皮肤病变(直径小于 2 厘米), 前者表面可见蕈状斑块, 后者包括角化过度及掌跖病变; ② 皮肤可见多发的蓝紫色、橡胶状、柔软的可压缩性囊肿, 伴或不伴消化道慢性出血的表现, 如黑便、便血、缺铁性贫血等; ③ 实验室检查如粪便潜血、全血细胞计数、铁蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原等的异常结果; ④ 消化道内镜检查可发现蓝紫色大小、数目不等的结节性静脉曲张, 也可见黏膜下隆起性病变; ⑤ 超声、CT、MRI、标记红细胞核扫描等检查发现其他器官系统存在静脉曲张; ⑥ 组织病理具有静脉曲张的特征表现; ⑦ 静脉曲张的数目、大小随着年龄增长呈进展趋势。

BRBNS 还需与其他先天性血管畸形疾病相鉴别, 包括遗传性出血性毛细血管扩张症、弥漫性新生儿血管瘤病、K-T 综合征及 Maffucci 综合征等。遗传性出血性毛细血管扩张症的诊断标准包括反复性鼻出血、毛细血管扩张样表现、内脏病变及阳性家族史, 其血管扩张的特征表现为樱桃红色、隆起、表面光滑[24]。弥漫性新生儿血管瘤病多发于新生儿, 可见皮肤和内脏多发性血管瘤, 其临床表现与 BRBNS 相似, 但其病变可能自行消退, 而且其组织病理显示血管瘤而非静脉曲张的特点[25]。K-T 综合征的特点为静脉曲张、软组织和骨组织增生肥大及痣状毛细血管扩张畸形[26]。Maffucci 综合征表现为皮肤和软组织弥漫性血管畸形、骨畸形和软骨发育不良, 且其好发于四肢, 通常累及单侧身体[27]。

7. 治疗及预后

BRBNS 作为一种极其罕见的疾病, 目前缺乏大型临床研究数据支持的有效治疗方法, 且尚无治愈, 其管理主要依赖于对症治疗, 核心在于监测病变进展并预防严重出血。无症状的皮肤病变多无需特殊处理, 但当病变涉及到重要组织或者关节影响其功能时, 可考虑行外科手术切除、硬化剂注射、激光光凝、液氮冷冻等治疗, 也有部分患者因影响美观要求接受治疗, 然而病变术后复发的风险较高[19]。胃肠道病变的治疗方案取决于病变部位及出血程度, 当前主要的治疗策略包括支持治疗、内镜治疗、外科手术以及药物治疗, 或多种方法的联合应用。对于无明显出血或仅伴轻度贫血的患者, 支持治疗主要依赖口服或静脉补铁, 而严重贫血患者则需输血治疗。内镜治疗适用于胃肠道多发病灶尤其是引起反复出血的患者, 主要技术包括内镜下黏膜切除术、套扎术、止血凝固术及硬化术等。目前仅有一例内镜下黏膜下层剥离术用于 BRBNS 的报道。外科手术治疗适用于内镜治疗无效或出现严重并发症(如急性大出血、肠套叠、肠梗阻等)的患者, 常见手术方式包括受累消化道的楔形切除术或全切术[28]。然而, 无论是内镜还是手术治疗, 均存在较高的并发症发生率及复发率。药物治疗适用于几乎所有 BRBNS 患者, 既往研究报道使用奥曲肽、类固醇激素、干扰素、沙利度胺和长春新碱等药物进行治疗, 但绝大多数未能有效控制病情。近年来的文献报道了西罗莫司(雷帕霉素)在 BRBNS 中的疗效和安全性, 其不仅可以减轻胃肠道出血及贫血症状, 还可缩小病变的大小, 降低患者的发病率[29]。作为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂, 西罗莫司广泛应用于免疫抑制和抗肿瘤治疗, 同时通过降低血管内皮生长因子水平及阻断 mTOR 信号通路发挥抗血管生成作用。目前, 西罗莫司已被视为 BRBNS 的一线治疗药物, 但其剂量和治疗持续时间仍缺乏统一标准, 有待进一步研究明确及验证。

8. 小结与展望

蓝色橡皮泡痣综合征(BRBNS)是一种罕见的引起消化道出血的疾病, 其诊断依赖于临床特征、内镜及影像学检查, 并且需与其他先天性血管畸形疾病鉴别。最新的研究表明, TIE2/TEK 基因突变可能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进血管异常生成从而导致 BRBNS, 但部分患者未检测到该突变, 提示其发病机制还有待进一步明确。其目前尚无统一的治疗方案, 以对症治疗为主, 包括支持治疗、内镜、手术干预和药物治疗, 其中 mTOR 抑制剂西罗莫司已显示出良好疗效。未来的研究应聚焦 BRBNS 的分子机制及靶向治疗策略, 同时推动多中心临床研究, 以优化诊疗方案, 改善患者预后。

参考文献

- [1] Oksüzöğlu, B.C., Oksüzöğlu, G. and Cakir, U. (1996) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, **91**, 780-782.
- [2] Bean, W. (1958) *Vascular Spiders and Related Lesions of the Skin*. Thomas Press.
- [3] Xia, H., Wu, J. and Huang, Y. (2021) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Single-Center Case Series in 12 Years. *Translational Pediatrics*, **10**, 2960-2971. <https://doi.org/10.21037/tp-21-238>
- [4] Jin, X. (2014) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Case Report and Literature Review. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, Article 17254. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17254>
- [5] Baigrie, D., Rice, A.S. and An, I.C. (2025) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. Stat Pearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541085/>
- [6] Dòmini, M., Aquino, A., Fakhro, A., Tursini, S., Marino, N., Di Matteo, S., et al. (2002) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome and Gastrointestinal Haemorrhage: Which Treatment? *European Journal of Pediatric Surgery*, **12**, 129-133. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30172>
- [7] 刘葵葵, 崔子璐, 王亚丹. 内镜下硬化剂治疗儿童蓝色橡皮疱痣综合征的临床特征分析并系统综述[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(11): 1230-1233.
- [8] Nobuhara, Y., Onoda, N., Fukai, K., Hosomi, N., Ishii, M., Wakasa, K., et al. (2006) TIE2 Gain-of-Function Mutation in a Patient with Pancreatic Lymphangioma Associated with Blue Rubber-Bleb Nevus Syndrome: Report of a Case. *Surgery Today*, **36**, 283-286. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3138-9>
- [9] Soblet, J., Kangas, J., Nätynki, M., Mendola, A., Helaers, R., Uebelhoer, M., et al. (2017) Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 207-216. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.034>
- [10] Wouters, V., Limaye, N., Uebelhoer, M., Irrthum, A., Boon, L.M., Mulliken, J.B., et al. (2009) Hereditary Cutaneomucosal Venous Malformations Are Caused by TIE2 Mutations with Widely Variable Hyper-Phosphorylating Effects. *European Journal of Human Genetics*, **18**, 414-420. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.193>
- [11] Mogler, C., Beck, C., Kulozik, A., Penzel, R., Schirmacher, P. and Kai, B. (2010) Elevated Expression of C-Kit in Small Venous Malformations of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Rare Tumors*, **2**, 99-100. <https://doi.org/10.4081/rt.2010.e36>
- [12] Morris, P.N., Dunmore, B.J., Tadros, A., Marchuk, D.A., Darland, D.C., D'Amore, P.A., et al. (2004) Functional Analysis of a Mutant Form of the Receptor Tyrosine Kinase Tie2 Causing Venous Malformations. *Journal of Molecular Medicine*, **83**, 58-63. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0601-9>
- [13] Eklund, L. and Olsen, B. (2006) Tie Receptors and Their Angiopoietin Ligands Are Context-Dependent Regulators of Vascular Remodeling. *Experimental Cell Research*, **312**, 630-641. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.09.002>
- [14] Limaye, N., Kangas, J., Mendola, A., Godfraind, C., Schlögel, M.J., Helaers, R., et al. (2015) Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *The American Journal of Human Genetics*, **97**, 914-921. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.011>
- [15] Dobru, D., Seuchea, N. and Dorin, M. (2004) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Case Report and Literature Review. *Romanian Journal of Gastroenterology*, **13**, 237-240.
- [16] Nahm, W.K., Moise, S., Eichenfield, L.F., Paller, A.S., Nathanson, L., Malicki, D.M., et al. (2004) Venous Malformations in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Variable Onset of Presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **50**, 101-106. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(03\)02468-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(03)02468-x)
- [17] 王艳芝, 杨云生, 蔡逢春. 蓝色橡皮大疱痣综合征 34 例临床分析[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(11): 723-726.

-
- [18] Becq, A., Bisdorff, A., Riccioni, M.E., Blaise, S., Mallet, S., Toth, E., *et al.* (2025) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A European Multicenter Cohort Study. *Digestive and Liver Disease*, **57**, 603-608. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.10.001>
- [19] 潘燕, 李良平, 李汉华. 250 例蓝色橡皮泡痣综合征临床特征分析[J]. 四川医学, 2019, 40(11): 1134-1137.
- [20] Krishnappa, A. and Padmini, J. (2010) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **53**, 168-170. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.59219>
- [21] Shams, P.N., Cugati, S., Wells, T., Huilgol, S. and Selva, D. (2015) Orbital Varix Thrombosis and Review of Orbital Vascular Anomalies in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **31**, e82-e86. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000107>
- [22] Gilbey, L.K. and Girod, C.E. (2003) Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *Chest*, **124**, 760-763. <https://doi.org/10.1378/chest.124.2.760>
- [23] Kassarian, A., Fishman, S.J., Fox, V.L. and Burrows, P.E. (2003) Imaging Characteristics of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. *American Journal of Roentgenology*, **181**, 1041-1048. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.4.1811041>
- [24] Shovlin, C.L., Guttmacher, A.E., Buscarini, E., Faughnan, M.E., Hyland, R.H., Westermann, C.J.J., *et al.* (2000) Diagnostic Criteria for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *American Journal of Medical Genetics*, **91**, 66-67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p)
- [25] El Mansoury, F.Z., El Yousfi, Z., Halfi, M.I., Lrhorfi, N., Allali, N. and Chat, L. (2024) Unusual Case of Diffuse Neonatal Hemangiomatosis Case Report and Literature Review. *Global Pediatric Health*, **11**, Article 2333794X241227043. <https://doi.org/10.1177/2333794x241227043>
- [26] Wang, S.K., Drucker, N.A., Gupta, A.K., Marshalleck, F.E. and Dalsing, M.C. (2017) Diagnosis and Management of the Venous Malformations of Klippel-Trénaunay Syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **5**, 587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.10.084>
- [27] Shepherd, V., Godbolt, A. and Casey, T. (2005) Maffucci's Syndrome with Extensive Gastrointestinal Involvement. *Australasian Journal of Dermatology*, **46**, 33-37. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2005.00133.x>
- [28] Rimondi, A., Sorge, A., Murino, A., Nandi, N., Scaramella, L., Vecchi, M., *et al.* (2023) Treatment Options for Gastrointestinal Bleeding Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Systematic Review. *Digestive Endoscopy*, **36**, 162-171. <https://doi.org/10.1111/den.14564>
- [29] Zhou, J., Zhao, Z., Sun, T., Liu, W., Yu, Z., Liu, J., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Sirolimus for Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Prospective Study. *American Journal of Gastroenterology*, **116**, 1044-1052. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000117>