
Patología y patogénesis de los hemangiomas

Pathology and pathogenesis of haemangiomas

J. Soto

RESUMEN

Los hemangiomas son tumores de la infancia que se caracterizan por una fase de proliferación inicial seguida de una involución que, en la mayor parte de los casos, da lugar a su regresión completa. Desde el punto de vista patológico se trata de una proliferación hiperplásica de células endoteliales, que en la fase proliferativa constituyen masas altamente celulares y con escasas luces vasculares, invadiendo dermis y/o tejido celular subcutáneo. En la fase de involución disminuye la celularidad, aumentan las luces vasculares y se produce una sustitución total, o casi total, por tejido fibroadiposo residual. Su patología no es bien conocida, postulándose en este momento dos teorías: de una parte un defecto intrínseco de las células endoteliales precursoras que, por mutación somática en un gen regulador de angiogénesis, desarrollan un fenotipo que induce proliferación clonal; de otra parte, estas lesiones podrían surgir a partir de células de origen placentario que se embolizan hasta tejido fetal durante el embarazo o el parto. Similitudes en expresión antigénica entre células del hemangioma y tejido placentario apoyan esta segunda hipótesis.

Palabra clave. Hemangioma. Patología. Fisiopatología.

ABSTRACT

Haemangiomas are tumours of infancy that are characterised by an initial phase of proliferation followed by an involution that, in the majority of cases, results in complete regression. From the pathological point of view, this is a hyperplastic proliferation of endothelial cells, which in the phase of proliferation form highly cellular masses with scarce vascular lumina, invading the dermis and/or subcutaneous cellular tissue. Cellularity diminishes in the phase of involution, the vascular lumina increases and there is a total, or near total, replacement by residual fibroadipose tissue. Its pathology is not well known and two theories are at present postulated: on the one hand, an intrinsic defect of the precursor endothelial cells that, through somatic mutation in a gene regulating angiogenesis, develop a phenotype that induces clonal proliferation. On the other hand, it might arise from cells originating in the placenta that embolize in foetal tissue during pregnancy or delivery. The similarities in antigen expression between haemangioma cells and placenta tissue support this second hypothesis.

Key words. Haemangioma. Pathology. Physiopathology.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 1): 27-31.

Universidad de País Vasco. San Sebastián.

Correspondencia:
Jorge Soto de Delás
Policlínica Gipuzkoa
Pº Miramón 174
San Sebastián
E-mail: jsotodelas@grn.es

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas de la infancia son tumores benignos de las células endoteliales caracterizados por una historia natural de crecimiento y regresión. Aunque en general se afirma que aparecen tras el nacimiento, en aproximadamente un 50% de los neonatos se puede observar, ya en el nacimiento, alguna modificación del tegumento cutáneo premonitoria del hemangioma. Estas lesiones "prehemangioma" pueden ser máculas telangiectásicas con un halo más claro, máculas hipocrómicas o eritematosas y, menos veces, una lesión equimótica o una erosión¹. La mayoría de los hemangiomas inician su fase de crecimiento durante los dos primeros meses de vida. Los hemangiomas localizados en dermis superficial (hemangiomas superficiales) son sobreelevados y de color rojo. Sin embargo, los hemangiomas localizados en dermis reticular o en el tejido celular subcutáneo aparecen como masas sobreelevadas recubiertas de piel de coloración normal o azulada. En algunos casos coexisten las dos afectaciones, superficial y profunda (hemangiomas mixtos). Esta fase de crecimiento rápido dura de cuatro a ocho meses para ralentizarse durante el último trimestre del primer año de vida del niño.

PATOLOGÍA

Desde el punto de vista histopatológico los hemangiomas durante su fase proliferante están constituidos por lóbulos, bien definidos y no encapsulados, de células endoteliales prominentes que se dividen rápidamente y se encuentran en estrecha relación con pericitos, formando pequeñas luces vasculares, en ocasiones apenas insinuadas. Mediante tinciones de reticulina y PAS se pueden demostrar, en esta fase, fibras de reticulina y una membrana basal en torno a estos vasos rudimentarios que no poseen músculo liso. Es habitual observar un número moderado de mitosis y pleomorfismo nuclear que no deben preocupar en el contexto clínico en que aparecen. También se detectan dendrocitos dérmicos y mastocitos. Respecto a esta última célula, el mastocito, los estudios no son concluyentes pues se ha descrito que son

más abundantes tanto en la fase proliferante² como en la involutiva³.

Estudios con Ki-67 demuestran que, tanto los pericitos como las células endoteliales, se dividen activamente en esta fase del hemangioma⁴. También en este momento pueden estar presentes áreas de infiltración en músculo esquelético o glándulas salivares contiguas, así como infiltración perineural en nervios incluidos en la lesión, sin que ninguna de estas características suponga agresividad.

En todas las fases las células del hemangioma confirman su origen vascular, endotelial y de pericitos. Así, con marcadores inmunohistoquímicos expresan CD31, factor de Von Willebrand y uroquinasa^{3,5}. Además en la fase proliferativa de crecimiento rápido varios marcadores de angiogénesis se encuentran aumentados: factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento de células vasculares endoteliales, antígeno nuclear de proliferación celular, selectina-E y colagenasa tipo IV^{3,5}.

El inicio de la fase involutiva de los hemangiomas se detecta a nivel microscópico antes que en la clínica. Los signos precursores de la involución son el aumento de cuerpos apoptóticos y aplanamiento de las células endoteliales, que muestran menos mitosis, sobre todo en la periferia del tumor, donde además empiezan a ampliarse los espacios luminales vasculares. En esta fase involutiva inicial coexisten, dentro del mismo hemangioma, imágenes más y menos proliferativas pues el proceso no es sincrónico en todas las áreas. A medida que la involución progresa las luces vasculares se dilatan y disminuyen en número y empieza a formarse un tejido fibroadiposo entre los vasos, que los va separando en lóbulos. En definitiva se trata de un proceso de maduración de los vasos y sustitución progresiva por tejido fibroadiposo que reemplazará al vascular preexistente. Como no todos los hemangiomas regresan completamente, en algunos casos persisten islotes de capilares proliferantes hasta edades avanzadas del paciente. Al final de esta fase lo único que se observa es un estroma fibroadiposo con unos capilares y vénulas similares en

número y disposición a las de la piel normal. En algunos casos, sobre todo los que presentan en la fase de actividad ulceración, estos hallazgos se acompañarán de atrofia del epitelio y cicatriz dérmica.

Todos los marcadores, con la excepción del factor de crecimiento básico de fibroblastos, que en fase de proliferación se mostraban elevados, disminuyen en la fase involutiva y al final desaparecen. El factor de crecimiento básico de los fibroblastos permanece elevado en la fase inicial de involución, tanto en el tejido tumoral como en orina. Esta elevación urinaria y su posterior disminución se han monitorizado para evaluar la eficacia de los tratamientos⁶. Además de la disminución de los factores angiogénicos, la involución se caracteriza por un incremento de hasta cinco veces en la apoptosis de células endoteliales y también de inhibidores de la angiogénesis, como el inhibidor tisular de metaloproteinasas³.

En definitiva, de todos estos hallazgos se desprende que los hemangiomas son hiperplasias que espontáneamente se detienen y en la mayor parte de los casos involucionan.

PATOGENESIS

Los conocimientos sobre la patogenia de los hemangiomas son fragmentarias y todavía insuficientes para comprender su causa y forma de desarrollo. Una de las explicaciones señala que podría tratarse de una proliferación clonal benigna resultado de una mutación somática de uno o más genes que regulan el control vascular⁷. En este sentido, estudios de ligamiento genético en familias con hemangiomas familiares han demostrado un locus de predisposición en el cromosoma 5 q⁸. Los genes de esta región que implicarían el crecimiento de los vasos sanguíneos son los correspondientes al receptor b del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos y tirosinquinasa 4⁸. Un estudio en hemangiomas esporádicos demostró pérdida de naturaleza heterocigota para marcadores 5 q⁹. En otro estudio se utilizaron microarrays de ADN, que representaban aproximadamente 10.000 genes huma-

nos con funciones conocidas, a la búsqueda de alteraciones genéticas en las dos fases evolutivas del hemangioma. Mediante este procedimiento se detectaron en hemangiomas proliferantes diversos factores relacionados con la angiogénesis como las integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha 5\beta 1$, mientras que en la fase de involución se encuentran sobreexpresados genes relacionados con la apoptosis, como varios genes inductores de interferon¹⁰. En este mismo trabajo también se demostró la expresión intensa, durante la fase proliferativa, del factor de crecimiento 2 similar a la insulina, conocido mitógeno e inhibidor de la apoptosis que, actuando sobre explantes tisulares de hemangioma, estimulaba la formación de brotes vasculares. Estos hallazgos además de demostrar el importante papel de estas moléculas, las señala como diana en el tratamiento de hemangiomas agresivos.

En conjunto, los estudios antedichos orientan hacia la hipótesis patogénica de que una célula precursora endotelial sufre una mutación en un/os gen/es regulador/es de la angiogénesis, resultando en una hiperplasia clonal. A este resultado se llegaría por la vía de la activación de un gen promotor de la angiogénesis o por la de inactivación de un factor inhibidor.

Una teoría patogénica alternativa es la propuesta por North y col¹¹ tras documentar en hemangiomas la expresión de epítopes vasculares placentarios. Las células endoteliales de los hemangiomas son positivas para GLUT-1, una proteína de superficie transportadora de glucosa, que es intensamente expresada en la mayoría de las células embrionarias y fetales pero que no está presente posteriormente en los tejidos, salvo en el endotelio de las barreras hemato-tisulares, incluyendo sistema nervioso central, retina y placenta¹¹. Con posterioridad el mismo equipo demuestra expresión en hemangiomas de otros antígenos asociados con vasos placentarios, concretamente FC γ RII, Lewis Y y merosina¹².

Estas similitudes en expresión de genes entre hemangioma y vasos placentarios podría explicarse por una mutación somática en un gen regulador que "orienta" a las

células endoteliales del hemangioma hacia un fenotipo placentario. Sin embargo North y col¹¹ sugieren una teoría alternativa. En ella, émbolos de células placentarias alcanzarían tejidos fetales durante la gestación o el parto a través de los "shunts" característicos de la circulación fetal normal. Si el émbolo es sólo de una o muy pocas células esta teoría sería compatible con la clonalidad demostrada por Boye y col⁷. A su vez, esta teoría explicaría tanto la presentación perinatal de los hemangiomas, como la incidencia aumentada de hemangiomas en niños expuestos a biopsia de vellosidades coriónicas¹³.

Recientemente el mismo equipo promotor de la teoría placentaria ha descrito dos patrones de distribución de los hemangiomas faciales, uno focal, más frecuente, de aspecto tumoral y localización preferente cerca de líneas de fusión entre centros de crecimiento mesenquimal o entre éstos y el ectodermo facial. Por ello todas estas lesiones faciales se localizan en la zona centrofacial donde se encuentra la mayor densidad de líneas de fusión. Ante este hallazgo especulan que los angioblastos aberrantes embolizados llegarían con preferencia a estas zonas, bien por la inherente necesidad del neuromesénquima de atraer precursores vasculares, de los que inicialmente este tejido carece, a diferencia del mesénquima de origen mesodérmico; o bien, por la naturaleza de arterias terminales de los vasos que irrigan cada centro de crecimiento mesenquimal, lo que favorecería el atrapamiento de las células embolizadas en su territorio de perfusión, antes de que se creen anastomosis arteriales entre centros adyacentes, algo que sólo ocurre cuando éstos se fusionan¹⁴. El segundo patrón de distribución de los hemangiomas que abarcaría al resto, corresponde a aquellos que tienen una distribución segmentaria y aspecto en placa, y podrían deberse a un momento más precoz en la embolización de las células placentarias respecto a los focales. La existencia de más casos de hemangioma en niñas que en niños (3/1 ó más), que sugiere una influencia hormonal en la angiogénesis, es algo que todavía no ha podido explicarse.

Si los enigmas sobre la génesis de los hemangiomas venosos son numerosas y apasionantes, no lo son menos aquellos sobre su involución. Esta involución espontánea de los hemangiomas se debe, al menos en parte, a la apoptosis de las células endoteliales, encontrándose en esta fase aumentada por cinco el número de células apoptóticas, un tercio de las células endoteliales¹⁵. Sin embargo la causa de que este fenómeno se inicie y progrese no es bien conocida. Se ha propuesto que el aumento en la transcripción del gen del citocromo mitocondrial b, detectado en la fase involutiva de hemangiomas, bien espontáneos o inducidos por corticosteroides, jugaría un papel desencadenante de la apoptosis por modulación de la actividad de la cadena respiratoria¹⁶. La clustrina/Aopj, marcador de apoptosis, se expresa intensamente en las células endoteliales y los mastocitos de los hemangiomas en involución e involucionados. Los mastocitos la expresan en los gránulos citoplasmáticos, de lo cual se deduce que son capaces de sintetizar esta molécula y de inducir apoptosis y por tanto regresión¹⁷. Sin embargo el papel del mastocito probablemente no sea tan simple, pues se trata de una célula capaz de producir y liberar múltiples citocinas con efectos antagónicos -estimular y suprimir- sobre la angiogénesis, y de estimular a su vez la fibrosis. Esta característica de los mastocitos los hace estar presentes en gran número de estados fibróticos crónicos como esclerodermia y fibrosis pulmonar idiopática y coincide con el hecho conocido desde hace años, aunque contestado, de que la fibrosis en los hemangiomas coincide con elevación en el número de mastocitos¹⁸.

Todos estos conocimientos aun no han producido un cambio en nuestro arsenal terapéutico frente a los hemangiomas. No obstante es previsible que, por el avance en la patogénesis de estas lesiones, ocurra en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. HIDANO, A, NAKAJIMA S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol* 1972; 87: 138-144.

2. GONZÁLEZ F, REYES MUGICA M. Cellular hemangiomas ("hemangioendotheliomas") in infants: light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural observations. *Am Surg Pathol* 1991; 15: 769-778.
3. TAKAHASHI K, MULLIKEN JB, KOZAKIEWICH HPW, ROGERS RA, FOLKMAN J, EZEKOWITZ RAB. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93: 2357-2364.
4. NORTH PE, MIHM MC JR. The surgical pathology approach to pediatric vascular tumors and anomalies. En: WANER M, SUEN JY (eds) *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck*. New York : Wiley-Liss, 1999; 93: 170.
5. TAN ST, VELICKOVIC M, RUGER BM, DAVIS PF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 529-538.
6. GAMPPER TJ, MORGAN RF. Vascular anomalies: Hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 572-585.
7. BOYE E, YU Y, PARANYA G, MULLIKEN JB, OLSEN BR, BISCHOFF J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001; 107: 745-752.
8. WALTER JW, BLEI F, ANDERSON JL, ORLOW SJ, SPEER MC, MARCHUK DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet* 1999; 82: 77-83.
9. BERG JN, WALTER JW, THISANAGAYAM U, EVANS M, BLEI F, WANER M et al. Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas; are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Pathol* 2001; 54: 249-252.
10. RITTER MR, DORRELL MI, EDMONDS J, FRIEDLANDER SF, FRIEDLANDER M. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. *Pro Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7455-7460.
11. NORTH PE, WANER M, MIZERACKI A, MIHM MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 11-22.
12. NORH PE, WANER M, MIZEKACKI A, MRAK RE, NICHOLAS R, KINCANNON J et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137: 559-570
13. BURTON BK, SCHULZ CJ, ANGLE B, BURD LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chronic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995; 15: 209-214.
14. WANER M, NORTH PE, SCHERER KA, FRIEDEN IJ, MIHM MC, SUEN JY. The non-random distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139: 869-875.
15. RAZON MJ, KRALING BM, MULLIKEN JB, BISCHOFF J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998; 5: 189-195.
16. HASAN Q, TAN ST, GUSH J, DAVIS PF. Altered mitochondrial cytochrome b gene expression during the regression of hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1471-1476.
17. HASAN Q, RUGER BM, TAN ST, GUSH J, DAVIS PF. Clusterin/apoj expression during the development of hemangioma. *Jum Pathol* 2003; 31: 691-697.
18. PASYK KA, DHERRY GW, GRABB WC, SASAKI GH. Quantitative evaluation of most cells in cellularly dynamic and adynamic vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 69-75.