

Felicidade Isabel Morais Trindade

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-  
HISTOQUÍMICO DOS TUMORES  
VASCULARES BENIGNOS E  
MALFORMAÇÕES VASCULARES NA  
INFÂNCIA

Orientadores: Professor Doutor Óscar Tellechea e Professor Doutor Luis Requena

Coorientador: Dra. Isabel Colmenero

Dissertação de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, especialidade de Medicina Interna (Dermatologia e Venereologia), apresentada ao Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.



Ao meu marido

Aos meus pais

*Por estarem sempre presentes*



## ÍNDICE

PEFÁCIO.....	9
AGRADECIMENTOS .....	11
RESUMO .....	15
PALAVRAS-CHAVE .....	21
ABREVIATURAS .....	23
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>2. CLASSIFICAÇÃO DAS ANOMALIAS VASCULARES.....</b>	<b>27</b>
2.1. Classificação de Mulliken e Glowacki .....	27
2.2. Classificação da Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares .....	27
<b>3. TUMORES VASCULARES .....</b>	<b>29</b>
3.1. Caracterização clínica .....	29
3.1.1. Hemangioma Infantil .....	29
3.1.2. Hemangioma Congénito.....	33
3.1.2.1. <i>Rapidly Involuting Congenital Hemangioma</i> .....	33
3.1.2.2. <i>Noninvoluting congenital hemangioma</i> .....	34
3.1.3. Angioma em tufos.....	36
3.1.4. Hemangioendotelioma kaposiforme .....	38
3.1.5. Granuloma piogénico .....	39
3.1.6. Hemangioma verrucoso .....	40
3.1.7. Hemangioma microvenular.....	41
3.2. Síndromes associadas com tumores vasculares.....	42
3.2.1. Variantes clínicas e síndromes associadas com o hemangioma infantil.....	42
3.2.2. Síndromes associadas com o angioma em tufos e hemangioendotelioma kaposiforme.....	44
3.3. Caracterização histológica.....	45
3.3.1. Hemangioma infantil .....	45
3.3.2. Hemangiomas congénitos .....	45
3.3.2.1. <i>Rapidly Involuting Congenital Hemangioma</i> .....	45
3.3.2.2. <i>NonInvoluting Congenital Hemangioma</i> .....	46
3.3.3. Angioma em tufos.....	46
3.3.4. Hemangioendotelioma kaposiforme .....	46
3.3.5. Granuloma piogénico .....	47
3.3.6. Hemangioma verrucoso .....	47
3.3.7. Hemangioma microvenular.....	47
<b>4. MALFORMAÇÕES VASCULARES .....</b>	<b>49</b>
4.1. Caracterização clínica .....	50
4.1.1. Malformações linfáticas .....	50
4.1.1.1. Malformações linfáticas microquísticas .....	50
4.1.1.2. Malformações linfáticas macroquísticas .....	51
4.1.2. Malformações venosas.....	53
4.1.3. Malformações capilares .....	55
4.1.3.1. Mancha vinho do Porto .....	55

4.1.3.2.	Mancha salmão .....	55
4.1.4.	Malformações arteriovenosas .....	57
4.1.5.	Malformações glomovenosas .....	59
4.1.6.	Hemangiomas hobnail .....	61
4.1.7.	Angioqueratomas .....	62
4.2.	Síndromes associadas com Malformações Vasculares .....	64
4.2.1.	Variantes clínicas e síndromes associadas com Malformações Linfáticas .....	64
4.2.2.	Síndromes associadas com Malformações Venosas .....	65
4.2.3.	Síndromes associadas com Malformações Capilares .....	67
4.2.4.	Variantes clínicas e síndromes associadas com Malformações Arteriovenosas .....	70
4.3.	Caracterização histológica.....	71
4.3.1.	Caracterização histológica das malformações linfáticas .....	71
4.3.2.	Caracterização histológica das malformações venosas .....	71
4.3.3.	Caracterização histológica das malformações capilares .....	71
4.3.4.	Caracterização histológica das malformações arteriovenosas .....	72
4.3.5.	Caracterização histológica das malformações glomovenosas .....	72
4.3.6.	Caracterização histológica do hemangioma hobnail .....	72
4.3.7.	Caracterização histológica do angioqueratoma .....	72

## **5. CARACTERIZAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS ANOMALIAS VASCULARES NA INFÂNCIA .....**

5.1.	Transportadores de glicose .....	73
5.2.	Marcadores endoteliais.....	73
5.3.	Marcadores de angiogénese e proliferação vascular .....	74
5.4.	Marcadores de apoptose .....	74
5.5.	Marcadores de proliferação celular .....	75
5.6.	Marcadores linfáticos .....	75
5.7.	Tumor de Wilms 1 .....	76
5.8.	Alfa-actina do músculo liso .....	76
5.9.	Antigénio nuclear latente do herpes vírus humano tipo 8 .....	77

## **6. ESTUDO HISTOPATOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DAS ANOMALIAS VASCULARES NA INFÂNCIA.....**

6.1.	Objetivos de estudo .....	79
6.2.	Material e Métodos .....	79
6.3.	Resultados .....	83
6.3.1.	Resultados clínicos .....	83
6.3.2.	Resultados histopatológicos.....	86
6.3.3.	Resultados imuno-histoquímicos.....	110

## **7. DISCUSSÃO.....**

7.1.	Diferenciar tumores vasculares benignos de malformações vasculares, com base no comportamento da expressão imuno-histoquímica do TW1 .....	127
7.1.1.	Tumores vasculares .....	127
7.1.2.	Malformações vasculares .....	128
7.2.	Análise das características histopatológicas de 358 lesões .....	129

7.3.	Estudo imuno-histoquímico com marcadores GLUT1 e D2-40 .....	132
7.4.	Caracterização da fase dos hemangiomas infantis com marcadores endoteliais (CD31, CD34, antigénio relacionado com o FVIII e ERG1), marcadores de angiogénese e proliferação vascular (VEGF), marcadores de apoptose (BCL2), marcadores de proliferação celular (Ki-67) e alfa-actina do músculo liso .....	135
7.5.	Reclassificação de algumas anomalias vasculares .....	137
7.6.	Avaliação da prevalência dos tumores vasculares e malformações vasculares	139
<b>8.</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>143</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>149</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>171</b>
10.1.	Trabalhos publicados no âmbito desta investigação .....	171
10.2.	Lista de figuras .....	193
10.3.	Lista de tabelas.....	194
10.4.	Lista de gráficos.....	195
10.5.	Lista de quadros .....	195
10.6.	Tabelas da série estudada .....	195





## **PEFÁCIO**

A interpretação de tumores vasculares e malformações vasculares é um tema importante e um desafio difícil na histopatologia cutânea.

Espera-se que o reconhecimento histológico seja correto pelas potenciais consequências que podem advir para o doente em caso de erro de diagnóstico.

Para melhorar a acuidade diagnóstica das anomalias vasculares, tem-se assistido a uma constante reclassificação dos tumores vasculares e malformações vasculares com descrição minuciosa das suas características. Assim, com recurso à clínica e histopatologia, foi possível separar algumas entidades ao longo dos anos.

Neste trabalho, passaremos à descrição das características histológicas e imuno-histoquímicas observadas numa série de 291 crianças. Como complemento do nosso estudo, procedemos a uma descrição e avaliação de anomalias vasculares numa série de 67 adultos. O objetivo deste complemento foi obter uma série mais alargada.



## AGRADECIMENTOS

Quero exprimir o meu reconhecimento a várias pessoas que tornaram possível a realização deste trabalho:

- À Dra. Isabel Colmenero, da Universidade Autónoma de Madrid, pelo seu entusiasmo na coorientação desta dissertação, disponibilidade com que me facultou a utilização do material que integra este trabalho, paciente observação microscópica conjunta e discussão de todos os casos estudados, complementada de fotos histológicas.

- Ao Professor Doutor Luis Requena, da Universidade Autónoma de Madrid, responsável principal pela minha formação em Dermatopatologia. Por ter aceite ser meu orientador de dissertação, revisão crítica dos artigos publicados e disponibilidade na obtenção de material, bem como na realização de estudos imuno-histoquímicos.

- Ao Professor Doutor Óscar Tellechea, da Universidade de Coimbra, por ter aceite ser meu orientador de dissertação, bem como pelo apoio prestado na realização deste trabalho. Pela sua disponibilidade e motivação sempre presentes.

- Ao Professor Doutor Heinz Kutzner, diretor do laboratório *Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor*, em Friedrichshafen, na Alemanha. Pela sua disponibilidade e do seu Laboratório na utilização do material de doentes adultos e realização do respetivo estudo imuno-histoquímico.



The terminology describing congenital vascular birthmarks has been a source of confusion in the medical literature.”

“Multiple nomenclatures for *angiomes* or *vascular birthmarks* have long been an important obstacle to communication amongst the various medical specialists (pediatricians, dermatologists, surgeons, radiologists, angiologists, ophthalmologists, ENT surgeons, pathologists, etc.) involved in the management of these patients.”

“The ISSVA classification system provides an extremely useful framework for geneticists to classify vascular birthmarks in their evaluation of infants and children with vascular anomalies in order to provide more accurate evaluation, prognosis, and genetic counseling.”

I.J. Frieden in *Vascular Birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion*.<sup>1</sup>



## RESUMO

O presente trabalho pretende avaliar as características histológicas de 358 anomalias vasculares na infância e as características imuno-histoquímicas de um subgrupo de 232 lesões.

O primeiro capítulo é dedicado à introdução. As anomalias vasculares desde sempre tiveram uma classificação difícil, confusa e com sobreposições. Ao longo da história foram utilizadas várias classificações para a mesma lesão e a mesma classificação foi usada para lesões com comportamentos biológicos totalmente distintos. Descreve-se ainda o Tumor de Wilms 1 (TW1) como um marcador imuno-histoquímico com potencial utilidade na diferenciação entre os tumores vasculares e as malformações vasculares.

No segundo capítulo classificam-se as anomalias vasculares de acordo com a Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares, correspondendo à classificação mais atual.

No terceiro capítulo, dedicado aos tumores vasculares, expõem-se as características clínicas, associação com síndromes e avaliação histológica.

No quarto capítulo efetua-se uma descrição das malformações vasculares com a respetiva clínica, associação com síndromes e características histológicas.

No capítulo cinco, caracterizam-se os marcadores imuno-histoquímicos utilizados no estudo das anomalias vasculares.

No sexto capítulo, procede-se ao estudo de 291 casos de crianças com anomalias vasculares diagnosticadas no Hospital Universitário Niño Jesús, em Madrid (Espanha), e de 67 casos de adultos diagnosticados no *Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor*, em Friedrichshafen (Alemanha), tendo como objetivos a análise das respetivas características histológicas e imuno-histoquímicas.

Por compilação da informação clínica dos doentes, contida nas requisições que acompanhavam as amostras de pele, procedeu-se ao registo das seguintes variáveis clínicas: sexo, idade e localização.

Observou-se as lâminas coradas por H&E, com o registo de variáveis histológicas dependendo do tipo de tumor vascular ou malformação vascular. Realizou-se imunomarcagem com deferentes anticorpos (TW1, GLUT1, D2-40, Podoplanina, Prox-1, CD31, CD34, antigénio relacionado com o fator VIII, VEGF, BCL-2, alfa-actina do músculo liso, Ki-67, HHV-8 e ERG1) consoante o tipo de anomalia vascular em estudo.

No capítulo 7 procedeu-se à discussão e comparação dos resultados obtidos no presente trabalho com os da literatura.

No capítulo 8 registámos as conclusões do estudo, destacando-se:

O TW1 enquanto marcador útil na distinção imuno-histoquímica entre tumores vasculares e malformações vasculares, com uma diferença estatisticamente significativa de expressão nestes dois grupos ( $\chi^2$ ,  $P < 7,64 \times 10^{-31}$ ).

O tumor vascular mais frequente na infância é o hemangioma infantil. É mais prevalente no sexo feminino e localiza-se com maior prevalência na cabeça e pescoço.

O marcador GLUT1 é expresso nas células endoteliais do hemangioma infantil (em todas as fases) e no hemangioma verrucoso. O marcador GLUT1 não é expresso nos hemangiomas congênitos (NICH e RICH), angioma em tufo, hemangioendotelioma kaposiforme, granuloma piogénico, hemangioma microvenular, malformações linfáticas, malformações venosas, malformações capilares, malformações mistas, malformações glomovenosas, malformações arteriovenosas, hemangioma hobnail e angioqueratomas.

Do ponto de vista histológico é possível diferenciar o hemangioma congénito NICH do hemangioma congénito RICH.

O hemangioma verrucoso tem sido um tumor de difícil classificação. Exibe características histológicas semelhantes aos tumores vasculares e é a única lesão vascular benigna que expressa GLUT1 (além do hemangioma infantil). Do ponto de vista imuno-histoquímico, a expressão de GLUT1 e de TW1 favorece a sua classificação enquanto tumor vascular.

A malformação arteriovenosa é a única malformação vascular que expressa o marcador TW1.

O hemangioma hobnail está classificado como tumor vascular, embora os nossos resultados indiquem tratar-se de malformação vascular. Tem morfologia de malformação linfática microquística superficial, não expressa o TW1 e as células endoteliais são positivas para o D2-40.

Apesar da polémica que tem decorrido na classificação dos angioqueratomas ao longo dos tempos, após análise dos nossos resultados, consideramos enquadrar-se melhor no grupo das malformações vasculares com componente linfático, ainda que a ocorrência de componente capilar não possa ser excluído.

No âmbito deste estudo destacamos os seguintes artigos por nós publicados:

Trindade F, Tellechea O, Torrelo A et al. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:569-72.

Trindade F, Kutzner H, Tellechea O et al. Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: a study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:112-5.

Trindade F, Kutzner H, Requena L et al. Microvenular hemangioma-an immunohistochemical study of 9 cases. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:810-2.

Trindade F, Torrelo A, Requena L et al. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol*. 2013;40:472-6.

Trindade F, Torrelo A, Kutzner H et al. An immunohistochemical study of angiokeratomas of children. *Am J Dermatopathol*. *In press*.



## ABSTRACT

This study aims to evaluate the histological characteristics of 358 vascular anomalies in childhood and immunohistochemical characteristics of a subgroup of 232 lesions.

The first chapter is dedicated to the introduction. Vascular anomalies have always had a difficult, confusing and overlapping classification. Throughout history various classifications have been used for the same lesion and the same classification was used for lesions with completely different biological behaviors.

This chapter also describes Wilms tumor 1 (TW1) as an immunohistochemical marker with potential utility in differentiating between vascular tumors and vascular malformations.

The second chapter classifies vascular anomalies according to the International Society for the Study of Vascular Anomalies, corresponding to the most updated classification.

In the third chapter, dedicated to vascular tumors, we exposed the clinical features, association with syndromes and histological analysis.

The fourth chapter makes up a description of vascular malformations with the respective clinical syndromes associated with and histological characteristics.

In chapter five, we characterized the immunohistochemical markers used in the study of vascular anomalies.

In the sixth chapter, we proceed to the study of 291 cases of children with vascular anomalies diagnosed at the University Hospital Niño Jesús, Madrid (Spain), and 67 cases diagnosed in adults from the *Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor* in Friedrichshafen (Germany), aiming the analysis of histological and immunohistochemical characteristics.

For compilation of the clinical information contained in requests that accompanied the skin samples, we proceeded to the registration of the following clinical variables: age, gender and location.

The slides stained with H&E were observed, within the registration of histological variables depending on the type of vascular tumor or vascular malformation. We performed immunostaining with different antibodies (TW1, GLUT1, D2-40, podoplanin, Prox-1, CD31, CD34, factor VII, VEGF, BCL-2, alpha-smooth muscle actin, Ki-67, HHV-8 and ERG1) depending on the type of vascular anomaly.

In chapter 7 we proceeded to the discussion and comparison of the results obtained in this study with those published in the literature.

In chapter 8 we reported the conclusions:

Most notably the TW1 is a useful marker in the immunohistochemical distinction between vascular tumors and vascular malformations. There was a statistically significant difference between the frequency of TW1 positive staining between these two groups ( $\chi^2$ ,  $P < 7,64 \times 10^{-31}$ ).

Infantile hemangioma is the most common vascular tumor in childhood and is more prevalent in females on the head and neck.

The GLUT1 marker is expressed on endothelial cells of infantile hemangioma (at all stages), and verrucous hemangioma. This marker is not expressed in congenital hemangiomas (NICH and RICH), tufted angioma, kaposiform hemangioendothelioma, pyogenic granuloma, microvenular hemangioma, lymphatic malformations, venous malformations, capillary malformations, mixed malformations, glomovenous malformations, arteriovenous malformations, hobnail hemangioma nor angiokeratomas.

From the histological point of view it is possible to differentiate congenital hemangioma NICH from RICH.

Verrucous hemangioma showed histological features similar to those seen in vascular tumors. Immunohistochemical results also favor the classification of vascular tumor, according to TW1 and GLUT1 positivity.

Arteriovenous malformations are the only vascular malformation that expresses the marker TW1.

Despite the classification as a vascular tumor, according to our results, hobnail hemangioma is better considered a vascular malformation. It's morphology and immunohistochemistry is similar to microcystic superficial lymphatic malformation.

Despite the controversy in the classification of angiokeratomas over time, after analyzing our results, we think they are better classified as vascular malformations with lymphatic component, yet the capillary component cannot be excluded.

Following this study we highlight the articles that have been published by us:

Trindade F, Tellechea O, Torrelo A et al. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:569-72.

Trindade F, Kutzner H, Tellechea O et al. Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: a study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:112-5.

Trindade F, Kutzner H, Requena L et al. Microvenular hemangioma-an immunohistochemical study of 9 cases. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:810-2.

Trindade F, Torrelo A, Requena L et al. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol.* 2013;40:472-6.

Trindade F, Torrelo A, Kutzner H et al. An immunohistochemical study of angiokeratomas of children. *Am J Dermatopathol.* In press.

## RESUMEN

El presente trabajo evalúa las características histológicas de 358 anomalías vasculares en la infancia e las características immuno-histoquímicas de un subgrupo de 232 lesiones.

El primer capítulo está dedicado a la introducción. Desde siempre la clasificación de las anomalías vasculares fue difícil, confusa y con sobreposiciones. A lo largo de la historia, varias clasificaciones fueron utilizadas para la misma lesión y la misma clasificación fue utilizada para lesiones con comportamientos biológicos totalmente distintos. Mencionamos el Tumor de Wilms 1 (TW1) como marcador immuno-histoquímico con potencial utilidad en la diferenciación entre tumores vasculares y malformaciones vasculares.

En el segundo capítulo, se clasifican las anomalías vasculares de acuerdo con la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares, que es la clasificación más actual.

En el tercer capítulo, dedicado a los tumores vasculares, fueron mencionadas las características clínicas, la asociación con síndromes y evaluación histológica.

En el cuarto capítulo se efectúa una descripción de las malformaciones vasculares e respectiva clínica, asociación con síndromes y características histológicas.

En el capítulo cinco, se caracterizan los marcadores immuno-histoquímicos utilizados en el estudio de las anomalías vasculares.

En el capítulo seis, se procede a lo estudio de 291 casos de niños con anomalías vasculares diagnosticados en el Hospital Universitario Niño Jesús, en Madrid (España), y de 67 casos de adultos diagnosticados en el *Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor*, en Friedrichshafen (Alemana), teniendo como objetivos la análisis de las respectivas características histológicas e immuno-histoquímicas.

Por compilación de la información clínica de los pacientes, contenida en las requisiciones que acompañaban las muestras de la piel, se procedió a lo registro de las siguientes variables clínicas: sexo, edad y localización.

Se observó los cristales colorados con H&E, con el registro de variables histológicas dependiendo del tipo de tumor vascular ó malformación vascular. Se realizó immuno-marcación con diferentes anticuerpos (TW1, GLUT1, D2-40, Podoplanina, Prox-1, CD31, CD34, FVIII, VEGF, BCL-2, alfa-actina del muslo liso, Ki-67, HHV-8 y ERG1) dependiendo del tipo de anomalía vascular en estudio.

En el capítulo 7, se procedió a la discusión y comparación de los resultados obtenidos en el presente trabajo con los de la literatura.

En el capítulo 8 se registraron las conclusiones del estudio, siendo de destacar:

El TW1 como marcador con utilidad en la distinción immuno-histoquímica entre los tumores vasculares y malformaciones vasculares. Hay una diferencia estadísticamente significativa en la expresión del TW1 entre estos dos grupos ( $\chi^2$ ,  $P < 7,64 \times 10^{-31}$ ).

El tumor vascular más frecuente en la infancia es el hemangioma infantil, es más prevalente en el sexo femenino y en la cara.

El marcador GLUT1 es expresado en las células endoteliales del hemangioma infantil (en todas las fases) y en el hemangioma verrucoso. El marcador GLUT1 no es expresado en los hemangiomas congénitos (NICH y RICH), angioma en tufos, hemangioendotelioma kaposiforme, granuloma piogénico, hemangioma microvenular, malformaciones linfáticas, malformaciones venosas, malformaciones capilares, malformaciones mixtas, malformaciones glomovenosas, malformaciones arteriovenosas, hemangioma hobnail y angioqueratomas.

Del punto de vista histológico es posible diferenciar el hemangioma congénito NICH del hemangioma congénito RICH.

El hemangioma verrucoso ha sido a lo largo del tiempo un tumor de difícil clasificación. Exhibe características histológicas similares a los tumores vasculares y es la única lesión vascular benigna que expresa el GLUT1 (además del hemangioma infantil). La expresión del GLUT1 y del TW1 favorece su clasificación como tumor vascular.

La malformación arteriovenosa es la única malformación vascular que expresa el marcador TW1.

Aunque el hemangioma hobnail esté clasificado como un tumor vascular, nuestros resultados aportan tratarse de una malformación vascular. Tiene morfología de malformación linfática micro quística superficial, que no expresa el TW1 y las células endoteliales son positivas para el D2-40.

A pesar de la polémica que tiene ocurrido en la clasificación de los angioqueratomas, después del análisis de los resultados, consideramos encuadrar mejor en el grupo de las malformaciones vasculares con componente linfático, sin embargo, el componente capilar no puede ser excluido.

En el ámbito de este estudio destacamos los siguientes artículos por nosotros publicados:

Trindade F, Tellechea O, Torrelo A et al. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:569-72.

Trindade F, Kutzner H, Tellechea O et al. Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: a study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:112-5.

Trindade F, Kutzner H, Requena L et al. Microvenular hemangioma-an immunohistochemical study of 9 cases. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:810-2.

Trindade F, Torrelo A, Requena L et al. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol*. 2013;40:472-6.

Trindade F, Torrelo A, Kutzner H et al. An immunohistochemical study of angiokeratomas of children. *Am J Dermatopathol*. In press.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Anomalias vasculares  
Tumores vasculares  
Malformações vasculares  
Tumor de Wilms 1

## **KEYWORDS**

Vascular anomalies  
Vascular tumors  
Vascular malformations  
Wilms tumor 1



## ABREVIATURAS

AQ: Angioqueratoma

GLUT1: *Glucose transporter 1*

ISSVA: *International Society for the Study of Vascular Anomalies*

H&E: Hematoxilina e eosina

HI: Hemangioma infantil

HIP: Hemangioma infantil fase proliferativa

HIEI: Hemangioma infantil em involução

HII: Hemangioma infantil involuído

HH: Hemangioma hobnail

HHV: Herpes vírus humano

HM: Hemangioma microvenular

HV: Hemangioma verrucoso

LYVE-1: *Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1*

ML: Malformação linfática

MLm: Malformação linfática microquística

MLM: Malformação linfática macroquística

MC: Malformação capilar

MV: Malformação venosa

MAV: Malformação arteriovenosa

MM: Malformação mista

MGV: Malformação glomovenosa

NICH: *Noninvoluting congenital hemangioma*

RICH: *Rapidly involuting congenital hemangioma*

TW1: Tumor de Wilms 1

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

FGF: Fator de crescimento de fibroblastos





## 1. INTRODUÇÃO

As anomalias vasculares desde sempre têm apresentado uma classificação difícil, confusa e com sobreposições.<sup>1</sup> Ao longo da história, não só foram utilizadas várias classificações para a mesma lesão, como a mesma classificação foi usada para lesões com comportamentos biológicos totalmente distintos.<sup>2</sup> Por exemplo, o termo “angioma cavernoso” englobava as malformações venosas (malformação vascular) e o hemangioma infantil (tumor vascular) na sua fase de involução.<sup>1</sup> Atualmente, as diferenças bioquímicas entre alguns tumores vasculares e algumas malformações vasculares continuam a não estar bem entendidas.

Existem lesões como o hemangioma hobnail, hemangioma verrucoso e angioqueratoma, que foram classificadas pela Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares,<sup>3</sup> embora não esteja esclarecido se são provenientes do endotélio dos vasos sanguíneos ou do endotélio dos vasos linfáticos e se pertencem ao grupo dos tumores vasculares ou malformações vasculares.

É fundamental haver um bom estudo morfológico, histológico e imuno-histoquímico para ser possível uma correta diferenciação das várias lesões e um tratamento adequado e direcionado.<sup>2</sup>

Os estudos morfológicos, histológicos e imuno-histoquímicos com marcadores já conhecidos como o GLUT1 (expresso no hemangioma infantil) e D2-40 (específico do endotélio linfático), por vezes são insuficientes no diagnóstico das lesões vasculares.

O Tumor de Wilms 1 (TW1) é uma proteína expressa durante a angiogénese e transformação maligna das células endoteliais. Foi descoberto que o ARN mensageiro do Tumor de Wilms 1 é expresso em elevados níveis no endotélio humano que é estimulado pela angiopoietina 2, presente na remodelação vascular dos tumores vasculares e ausente nas malformações vasculares. Assim sendo, terá utilidade na diferenciação imuno-histoquímica entre estes 2 grupos.

Ao longo do presente estudo pretendemos:

Diferenciar tumores vasculares benignos de malformações vasculares, com base na imuno-histoquímica com o TW1.

Analisar as características histopatológicas de 358 anomalias vasculares.

Estudar a nível imuno-histoquímico a expressão dos marcadores GLUT1 e D2-40.

Caracterizar a fase dos hemangiomas infantis com H&E, marcadores endoteliais (CD31, CD34, antigénio relacionado com o fator VIII e ERG1), marcadores de angiogénese e proliferação vascular (VEGF), marcadores de apoptose (BCL2), marcadores de proliferação celular (Ki-67) e alfa-actina de músculo liso.

Reclassificar algumas anomalias vasculares.

Avaliar a prevalência dos tumores vasculares e malformações vasculares excisadas/biopsiadas em crianças, no Hospital Universitário Infantil Niño Jesús em Madrid, no período compreendido entre Junho de 1999 e Junho de 2009.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES  
VASCULARES NA INFÂNCIA

## 2. CLASSIFICAÇÃO DAS ANOMALIAS VASCULARES

### 2.1. Classificação de Mulliken e Glowacki

Depois de várias tentativas de tornar a classificação das anomalias vasculares mais adequada, em 1982, com melhor entendimento da angiogénese, Mulliken e Glowacki<sup>2</sup> propuseram uma divisão das anomalias vasculares em duas categorias (hemangiomas e malformações vasculares) com base nas suas características celulares, aparência clínica e história natural.

### 2.2. Classificação da Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares

Em 1996, a classificação foi alterada pela Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares.<sup>3</sup> Corresponde a uma modificação da classificação original de Mulliken e Glowacki, em que se amplia o espectro dos tumores vasculares para incluir lesões tumorais além do hemangioma infantil.

**Quadro 1** – Classificação das Anomalias Vasculares pela Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares, 1996.

TUMORES VASCULARES	MALFORMAÇÕES VASCULARES SIMPLES	MALFORMAÇÕES VASCULARES MISTAS
Hemangioma infantil Hemangiomas congénitos Angioma em tufos (com ou sem SKM) Hemangioendotelioma kaposiforme (com ou sem SKM) Hemangioendotelioma células fusiformes Outros hemangioendoteliomas raros (epitelióide, <i>composite</i> , retiforme, polimorfo, tumor de Dabska, linfangioendoteliomatose, etc.) Tumores vasculares dermatológicos adquiridos (granuloma piogénico, hemangioma hobnail, hemangioma glomerolóide, hemangioma microvenular, etc.)	<b>1. BAIXO FLUXO</b> <b>1a. Capilar</b> Mancha vinho do Porto Telangiectasia Angioqueratoma <b>1b. Venosa</b> Malformação venosa esporádica Síndrome de Bean Malformações venosas cutâneas e mucosas familiares Malformação glomovenosa Síndrome de Maffucci <b>1c. Linfática</b> <b>2. ALTO FLUXO</b> <b>2a. Arterial</b> Malformação arterial Fístula arteriovenosa Malformação arteriovenosa	CVM, CLM LVM, CLVM AVM-LM CM-AVM

SKM: Síndrome de Kasabach-Merritt; CVM: Malformação venosa-capilar; CLM: Malformação capilar-linfática; LVM: Malformação venosa-linfática; CLVM: Malformação venosa-capilar-linfática; AVM-LM: Malformação arteriovenosa-linfática; CM-AVM: Malformação capilar-arteriovenosa.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES  
VASCULARES NA INFÂNCIA

### 3. TUMORES VASCULARES

#### 3.1. Caracterização clínica

##### 3.1.1. Hemangioma Infantil

O hemangioma infantil é um tumor vascular benigno, dos tecidos moles, que foi durante muito tempo confundido com malformações vasculares. Foi previamente descrito como *nevus maternus*, *angioma simplex*, *angioma cavernosum*, angiodisplasia, *nevus framboesa*, hemangioma cavernoso e hemangioma capilar.<sup>3</sup>

Este tumor surge nos primeiros dias após o nascimento. Afeta até 10% das crianças e é mais prevalente no sexo feminino (2-5:1).<sup>4-6</sup> Esta prevalência de sexo aumenta nos hemangiomas graves (7:1).<sup>7</sup>

A incidência é menor nas crianças de raça negra, e maior em situações de prematuridade, baixo peso à nascença (1000 g) e em associação com vilosidades coriônicas transcervicais.<sup>8-11</sup>

Outros fatores que contribuem para o aumento da incidência do hemangioma infantil incluem a maior idade materna na primeira gestação, gestações múltiplas, anomalias da placenta, placenta prévia ou pré eclâmpsia.<sup>12</sup>

A fisiopatologia do hemangioma infantil é desconhecida. Uma das hipóteses afirma que, os hemangiomas infantis são consequência de uma hiper angiogénese, enquanto as malformações vasculares podem ser resultado de erros na remodelação vascular. Os mediadores da angiogénese e as moléculas de adesão, são expressas em níveis elevados no hemangioma infantil.<sup>13-16</sup>

O GLUT1 (*Glucose transporter 1*) é um marcador de imuno-histoquímica, altamente seletivo para este tumor.<sup>17</sup> É positivo em todas as fases do hemangioma infantil, e negativo noutros tumores vasculares e malformações vasculares.<sup>18,19</sup> É normalmente expresso no endotélio microvascular dos tecidos barreira como o cérebro, retina, placenta e endométrio.<sup>20</sup>

Foi sugerido que o hemangioma infantil provém de angioblastos invasores, que se diferenciam de forma aberrante na placenta devido a uma mutação genética. Além do GLUT1,<sup>17</sup> verificou-se que os antigénios vasculares da placenta como a merosina, FCGamaRII e antigénio de Lewis são expressos nos hemangiomas infantis e nas vilosidades coriônicas da placenta e estão ausentes nos microvasos da pele e tecido subcutâneo.<sup>20</sup>

Outra explicação sugere que o hemangioma infantil é proveniente da embolização de células da placenta.<sup>20</sup>

Outra hipótese alternativa é a dos hemangiomas infantis terem origem em células do endotélio hemogénico (população endotelial com capacidade hematogénica identificável no saco vitelino e região aorto-gonado-mesonéfrica do embrião), que possuem como marcador eletivo e regulador da diferenciação o sistema renina angiotensina e a enzima de conversão da angiotensina.<sup>21</sup>

Durante um período de semanas ou meses após o nascimento, o hemangioma infantil tem um crescimento rápido (fase proliferativa), após a qual tende a involuir lentamente ao longo de

alguns anos (fase de involução) dando lugar a pele normal ou pele com alterações residuais (fase involuída).<sup>22</sup>

O crescimento rápido e a lenta involução podem estar relacionados com o balanço entre fatores intrínsecos e extrínsecos, bem como estimuladores e inibidores da angiogénese. Durante a fase proliferativa ocorre elevação dos marcadores de proliferação como o PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e bFGF (*basic fibroblast growth factor*).<sup>23,24</sup> Por outro lado ocorre uma menor expressão dos fatores que inibem a angiogénese como o INF- $\beta$  (interferão-beta).<sup>25</sup>

As proteínas implicadas na remodelação da matriz extracelular como a urocinase, collagenase tipo IV, colagénio tipo IV, fibronectina, vitronectina e laminina são expressas durante a fase proliferativa.<sup>24,26,27</sup>

Durante a fase de involução do hemangioma infantil, não há aumento dos níveis de fatores angiogénicos.<sup>15,16,24</sup> Os níveis do inibidor tissular da metaloproteinase-1 bem como dos inibidores da angiogénese estão aumentados.<sup>24</sup> Alguns estudos descreveram um aumento da apoptose, na fase de involução.<sup>28,29</sup>

Com exceção do hemangioma infantil abortivo,<sup>30-32</sup> o hemangioma infantil involuí cerca de 30% aos 3 anos, 50% aos 5 anos, 70% aos 7 anos e 90% aos 9 anos.<sup>8,33</sup> As lesões residuais na fase involuída incluem telangiectasias, atrofia, cicatrizes e massas de tecido fibroadiposo.

O hemangioma infantil classifica-se em 3 grupos: superficial, profundo e misto. As dimensões são variáveis e a cor depende da infiltração da derme: o hemangioma infantil superficial é vermelho brilhante e o hemangioma infantil profundo tem uma cor azulada com telangiectasias. O hemangioma infantil superficial é o mais frequente e corresponde a 50-60% dos casos, seguido do hemangioma infantil misto com 25-35% e do hemangioma infantil profundo com 15%.<sup>34</sup>

Os locais mais afetados são a pele da cabeça e pescoço, mucosa oral e genital, vias respiratórias e região parotídea.<sup>35,36</sup>

Determinadas localizações como as pálpebras, pirâmide nasal e lábios têm características e complicações distintas. O envolvimento visceral é pouco frequente. O órgão interno mais afetado é o fígado seguido do aparelho gastrointestinal, cérebro, mediastino e pulmões.<sup>37</sup>

Cerca de 80 a 90% dos hemangiomas infantis involuí sem complicações. Contudo, alguns hemangiomas infantis podem originar problemas relacionados com o tamanho, localização e associação com outras anomalias.<sup>38</sup> Os hemangiomas segmentares estão relacionados com um maior número de complicações.<sup>39-44</sup>

Os hemangiomas infantis de grandes dimensões causam complicações a longo prazo, pelo efeito de massa. Podem ainda causar insuficiência cardíaca congestiva de alto débito.<sup>45</sup> Este risco aumenta em hemangiomas viscerais, com destaque para a localização hepática.<sup>37,46</sup>

A ulceração com hemorragia é mais frequente em localizações como os lábios ou períneo e nos hemangiomas infantis em fase proliferativa com distribuição segmentar.<sup>47</sup> Além da dor associada, existe risco de infeção e de formação de cicatriz.<sup>48-51</sup> Muitos dos episódios são *minor* e resolvem com compressão, sem deixar sequelas.<sup>52</sup>

Nos tumores com grandes dimensões, em fase proliferativa, ocorre aumento de produção de iodotironina deiodinase (enzima que desativa as hormonas tiroideias), induzindo hipotireoidismo nas crianças.<sup>53-56</sup>

A localização do hemangioma infantil tem um papel crucial na determinação de possíveis riscos associados e necessidade de tratamento.<sup>38</sup>



**Figura 1**- Hemangioma infantil na face. **Figura 2** - Hemangioma infantil na pálpebra superior esquerda com compressão do globo ocular. Esta criança ficou com astigmatismo e ambliopia.



**Figura 3** - Hemangioma infantil na região glútea com áreas ulceradas. **Figura 4** - Hemangioma infantil na asa direita da pirâmide nasal, com destruição da cartilagem. **Figura 5** - Hemangioma infantil no membro superior direito.



**Figura 6** - Hemangioma infantil profundo na região parotídea esquerda. **Figura 7** - Hemangioma infantil misto na região parotídea esquerda.



**Figura 8** - Síndrome de PHACES. **Figura 9** - Hemangiomatose benigna neonatal. Foi excluído envolvimento visceral.



**Figura 10** - Hemangioma infantil no lábio inferior e maxilar inferior. Esta criança foi observada pelo otorrinolaringologista e não se identificou obstrução da via aérea por hemangioma infantil. **Figura 11** - Hemangioma infantil ulcerado a comprimir o globo ocular esquerdo. Esta criança recuperou sem sequelas oftalmológicas.



### 3.1.2. Hemangioma Congênito

Os hemangiomas congênitos são tumores vasculares que se dividem em 2 grupos: *Rapidly involuting congenital hemangioma* (RICH) e *Noninvoluting congenital hemangioma* (NICH).

Desenvolvem-se durante o período intrauterino<sup>57</sup> e têm características clínicas e patológicas muitas vezes distintas entre si. Contudo, em algumas crianças podem existir semelhanças “*missing link*”, que indica uma relação entre os dois tumores.<sup>58</sup>

Os hemangiomas congênitos estão totalmente desenvolvidos à nascença. Não têm o crescimento pós natal do hemangioma infantil, nem existe predomínio de sexo.<sup>57,59</sup>

O RICH e o NICH foram inicialmente considerados subtipos do hemangioma infantil e posteriormente reclassificados. Além das características clínicas e histológicas distintas do hemangioma infantil em termos imuno-histoquímicos não expressam o marcador GLUT1.<sup>17,59-61</sup>

#### 3.1.2.1. *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*

O *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma* (RICH) é um tumor vascular de alto-fluxo que pode ser detetado *in útero* através da ecografia ou ressonância magnética.<sup>57,60,62</sup> É raro que o recém-nascido tenha complicações que cursem com a morte por falência cardíaca.<sup>63</sup>

As localizações mais frequentes são as extremidades, na proximidade das articulações ou na cabeça (proximidade com o pavilhão auricular).<sup>60,61</sup>

Caracteriza-se clinicamente por tumor violáceo, com dimensões que podem atingir os 10 cm. Na superfície observam-se veias, telangiectasias e halo periférico.

Involui espontaneamente cerca dos 14 meses de idade ou mesmo antes. Pode originar pele com halo persistente branco ou azul, com ou sem telangiectasias e lipoatrofia ou atrofia dérmica.<sup>60,61</sup>

No estudo ecográfico verificou-se que todas as lesões foram uniformemente hipoecogénicas, confinadas ao tecido celular subcutâneo e atravessadas por múltiplos vasos<sup>64</sup> A ressonância magnética identifica a presença de tumor denso, com ou sem vasos tortuosos de alto fluxo, habitualmente localizados na superfície.<sup>63</sup>

Alguns RICH são tratados precocemente se risco de compressão de estruturas nobres, ulceração ou hemorragia.<sup>57</sup>



**Figura 12** - RICH na hemiface direita (2 meses de idade). **Figura 13** - RICH na hemiface direita (7 meses de idade). **Figura 14** - RICH na hemiface direita (15 meses de idade). Devido à involução rápida do hemangioma congênito, esta criança não teve sequelas oftalmológicas.

### 3.1.2.2. *Noninvoluting congenital hemangioma*

O *NonInvoluting Congenital Hemangioma* (NICH) é um tumor vascular de alto-fluxo que está presente à nascença e persiste indefinidamente.<sup>57,62</sup> Em alguns doentes pode haver uma melhoria ligeira temporária ou agravamento.<sup>57,60,62</sup>

Alguns autores defendem que o mesmo fenómeno *in útero* origina ambos os hemangiomas congénitos e que o NICH é o resultado final do RICH.<sup>58,60,62</sup>

A evolução pós-natal do RICH sugeriu a possibilidade do NICH ser um estadio tardio intrauterino do RICH. A confirmar esta hipótese, estão casos de hemangiomas congénitos compatíveis clinicamente com RICH, que envolvem parcialmente em 6-12 meses, período após o qual deixam de envolver e adquirem características de NICH (placa rosada com telangiectasias e halo branco periférico).<sup>58</sup>

Além disso, alguns NICH analisados precocemente têm histologia que pode ser indistinguível dos RICH, ou com características combinadas de RICH e NICH.<sup>60</sup>

A distribuição anatómica do NICH é semelhante à do hemangioma infantil. Há uma predisposição para a face (maxilar inferior), membros inferiores (proximidade com o joelho) e membros superiores (proximidade com o ombro). Ambos os sexos são igualmente afetados.<sup>57</sup>

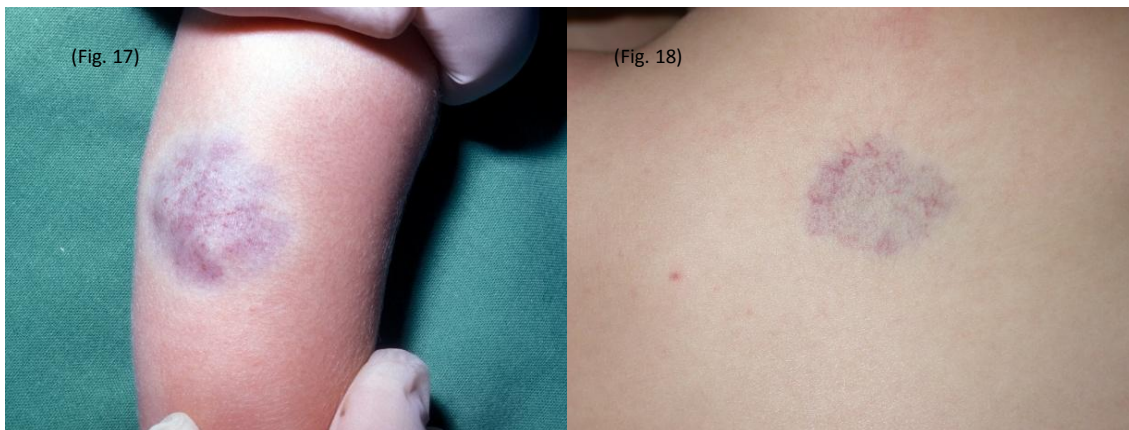
Clinicamente, o NICH manifesta-se por uma placa com elevação ligeira, redonda ou oval, de cor rosa ou púrpura com aumento da temperatura à palpação.<sup>65</sup> Tem ainda um anel periférico, branco ou azul, com telangiectasias.<sup>66</sup>

Este tumor persiste indefinidamente e quando estabiliza origina uma área com telangiectasias e varicosidades.<sup>67</sup> As alterações vasculares documentadas por doppler são de alto fluxo.<sup>57</sup> Radiologicamente (angiografia e ressonância magnética) têm semelhanças com o hemangioma infantil em fase proliferativa, embora o NICH seja composto por canais arteriais distais maiores e por menor organização lobular.<sup>57</sup>

Para lesões de grandes dimensões é preferível realizar uma angiografia pré-operatória. Os NICH podem ser excisados com bons resultados.<sup>59</sup>



**Figura 15** - NICH localizado na face anterior do tórax. **Figura 16** - NICH na região dorsal.



**Figura 17** - NICH no membro superior direito. **Figura 18** - NICH na face anterior do tórax.

### 3.1.3. Angioma em tufos

O angioma em tufos é um tumor vascular benigno pouco frequente, descrito em 1989 por Wilson-Jones e Orkin,<sup>68</sup> embora existam registos prévios com a designação de angioblastoma de Nakagawa<sup>69</sup> e hemangioma capilar progressivo.<sup>70</sup> É caracterizado do ponto de vista histológico por lóbulos e tufos vasculares, localizados na derme.

É um tumor que surge na infância e não tem predomínio de sexo. 15% dos casos são congénitos e 50% das crianças têm menos de 5 anos na altura do diagnóstico.<sup>68</sup> Foram identificadas lesões adquiridas no adulto.<sup>71</sup> A maioria dos casos são esporádicos, ainda que esteja descrita uma família com vários membros afetados.<sup>72</sup>

A associação do angioma em tufos e do hemangioendotelioma kaposiforme com a síndrome de Kasabach-Merritt, bem como a sobreposição histológica destas duas lesões, sugere que o angioma em tufos possa ser uma forma intermédia do hemangioendotelioma kaposiforme.<sup>73-75</sup>

Clinicamente, o angioma em tufos manifesta-se por máculas, placas ou nódulos infiltrados com aparência mosqueada. Por vezes são mal delimitados, com dimensões que variam entre 2 a 5 cm. Tem cor castanha, vermelha, azul ou púrpura e cresce lentamente num período de 5 meses a 10 anos.<sup>68,76</sup> As lesões podem estabilizar em tamanho ou envolver com fibrose residual. A involução espontânea total é rara.<sup>77,78</sup>

As localizações mais frequentes são os membros, região superior do tórax, dorso e pescoço.<sup>76,79</sup> Em alguns doentes, foi descrita uma associação com hiperidrose focal e hipertricose lanuginosa.<sup>80</sup>

É importante a avaliação analítica com hemograma, devido à associação do angioma em tufos com a síndrome de Kasabach-Merritt (trombocitopenia por coagulopatia de consumo).<sup>81,82</sup> As crianças com angioma em tufos podem ter episódios paroxísticos de dor.<sup>83</sup>

Foram ensaiados múltiplos tratamentos com êxito variável. Algumas lesões têm excessivas dimensões para tratamento cirúrgico, com possibilidade de recorrência anos após a excisão. Os corticoides orais e o interferão- $\alpha$  reduzem as dimensões do tumor.<sup>84-86</sup> O laser pulsado de contraste não é eficaz devido à escassa vascularização da lesão e envolvimento predominante da derme profunda.<sup>87</sup>



**Figura 19** - Angioma em tufos na face anterior do tórax. **Figura 20** - Angioma em tufos na região maxilar direita.



**Figura 21** - Angioma em tufos na coxa esquerda. **Figura 22** - Angioma em tufos no antebraço esquerdo. **Figura 23** - Angioma em tufos na coxa direita.



**Figura 24** - Angioma em tufos na região cervicodorsal direita.

### 3.1.4. Hemangioendotelioma kaposiforme

O hemangioendotelioma kaposiforme é um tumor vascular raro descrito em 1993 por Zukerberg et al.<sup>74</sup> Esta lesão foi também denominada de “hemangioma com características de sarcoma de Kaposi” e “hemangioendotelioma infantil Kaposi-like”.<sup>88,89</sup>

Este tumor surge em crianças com menos de 2 anos de idade e alguns casos são congênitos.<sup>90,91</sup> Foram descritos três casos em adultos, sem evidência de síndrome de Kasabach-Merritt.<sup>92</sup> Num estudo com 33 casos, 20 correspondiam a doentes do sexo masculino e 13 do sexo feminino.<sup>93</sup>

Nas crianças, este tumor associa-se com a síndrome de Kasabach-Merritt, no qual ocorre trombocitopenia com risco de vida.<sup>73,93</sup>

Clinicamente, caracteriza-se por máculas vasculares ou placas que podem evoluir para nódulos.<sup>94</sup> As lesões que afetam o tecido subcutâneo, manifestam-se como uma massa palpável de consistência dura ou noutros casos indetetável ao exame objetivo.<sup>95</sup>

É um tumor agressivo que pode invadir os tecidos moles, músculos, ossos e gânglios.<sup>93</sup> Não estão descritos casos com metástases. As formas viscerais têm infiltração massiva e associação com a síndrome de Kasabach-Merritt.<sup>96</sup>

Não há normas de conduta para o tratamento do hemangioendotelioma kaposiforme. Os corticoides, vincristina, interferão- $\alpha$  e a excisão podem estar indicados.<sup>97-99</sup>



**Figura 25** - Hemangioendotelioma kaposiforme na região lombo-sagrada direita. **Figura 26** – Síndrome de Kasabach-Merritt numa criança com hemangioendotelioma kaposiforme na hemiface direita.

### 3.1.5. Granuloma piogénico

Em 1897 Poncet e Dor sugeriam que este tumor vascular era causado por uma infecção por *Botryomyces*. O termo de granuloma piogénico foi designado mais tarde por Hartzell, cuja etiologia foi atribuída a uma resposta granulomatosa inespecífica a qualquer tipo de agente piogénico.<sup>100</sup>

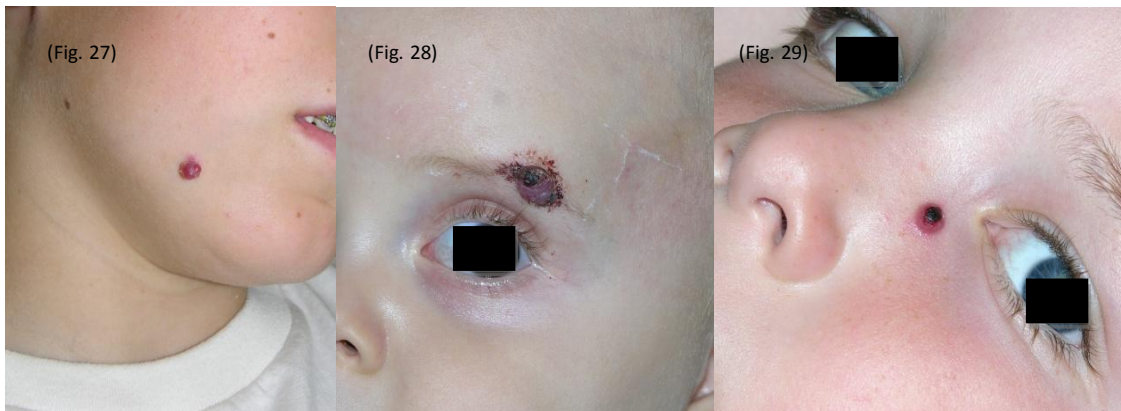
Ainda que a etiologia seja desconhecida, a designação de granuloma piogénico é errónea. Por um lado não há evidência de um agente infeccioso implicado na patogénese, por outro não se observam granulomas na histologia.<sup>101</sup>

É um tumor vascular adquirido, que ocorre nas crianças e nos adultos.<sup>102</sup> Num estudo realizado em 178 casos, o sexo masculino foi mais prevalente que o sexo feminino (3:2).<sup>103</sup> As lesões nas gengivas ocorrem predominantemente na gravidez.<sup>104</sup>

Clinicamente, caracteriza-se por uma pápula ou pólipo eritematoso, friável que ulcera com frequência. Na base da lesão, por vezes, observa-se descamação periférica em *collarette*. Tem um crescimento rápido em semanas ou meses, estabilizando com cerca de 1 cm. Pode persistir indefinidamente se não for removido. Com o trauma tende a ocorrer hemorragia.<sup>102,105</sup>

Localiza-se em áreas de traumatismo.<sup>102</sup> Numa série com 289 casos, a localização mais frequente, por ordem decrescente foi: gengiva; dedos; lábios; face e língua.<sup>106</sup> Proliferações granuloma piogénico-like podem ocorrer na superfície da mancha vinho do Porto,<sup>107,108</sup> em associação com o tratamento sistémico com retinóides,<sup>109-110</sup> inibidores do fator de crescimento epidérmico<sup>111</sup> ou inibidores de mTOR.<sup>112</sup>

O tratamento tradicional para o granuloma piogénico é o *shaving* seguido de eletrocoagulação da base. O laser de CO<sub>2</sub> e o laser pulsado de contraste são uma alternativa.<sup>113,114</sup>



**Figura 27** - Granuloma piogénico no maxilar inferior. **Figura 28** - Granuloma piogénico na região da sobrancelha esquerda. **Figura 29** - Granuloma piogénico na pirâmide nasal.

### 3.1.6. Hemangioma verrucoso

O hemangioma verrucoso foi descrito em 1967, por Imperial e Helwig, como malformação vascular com características estruturais variantes do hemangioma capilar, que desenvolve secundariamente acantose epidérmica reativa, hiperqueratose e paraqueratose.<sup>115</sup>

Pode ser um desafio diagnóstico para o dermatologista, tendo em consideração a semelhança clínica com outras anomalias vasculares verrucosas (angioqueratoma e malformações linfáticas com componente superficial verrucoso).<sup>116</sup>

Localiza-se com maior frequência nos membros inferiores. Numa série com 21 casos, a localização mais frequente, por ordem decrescente foi: pés, pernas, joelhos, coxas, tronco e antebraços.<sup>115</sup> A maioria das lesões são congénitas. O crescimento da lesão é proporcional ao crescimento da criança.<sup>117,118</sup>

O hemangioma verrucoso caracteriza-se clinicamente por pápulas ou placas eritematosas compressíveis e de consistência mole. As lesões mais recentes são bem delimitadas e sem hiperqueratose. Com o tempo, a lesão aumenta de tamanho, adquire tonalidade castanha ou preta, torna-se verrucosa e hiperqueratósica. Pode ainda tornar-se serpiginosa, descamativa, com crostas ou lesões satélite.<sup>119</sup> O traumatismo e as infeções são fatores agravantes.<sup>115</sup> Foram descritos casos de hemangioma verrucoso linear.<sup>120,121</sup>

Algumas lesões têm grandes dimensões para um tratamento cirúrgico bem-sucedido.<sup>122</sup> A laserterapia reduz as dimensões das lesões e o tratamento combinado é uma alternativa eficaz.<sup>123</sup>



**Figura 30** - Hemangioma verrucoso no membro superior esquerdo e tórax. **Figura 31** - Hemangioma verrucoso no pé direito.



**Figura 32** - Hemangioma verrucoso na perna esquerda. **Figura 33** - Hemangioma verrucoso na coxa direita e abdómen. **Figura 34** - Hemangioma verrucoso no membro inferior direito.



### 3.1.7. Hemangioma microvenular

O hemangioma microvenular foi descrito em 1991 por Hunt, Santa Cruz e Barr.<sup>124</sup> Uma pequena série que reuniu 3 casos idênticos foi descrita 2 anos antes por Bantel et al.<sup>125</sup> sob a designação de hemangioma microcapilar. É um tumor vascular adquirido, que ocorre em jovens ou adultos de idade média de ambos os sexos.<sup>126-127</sup>

No sexo feminino, alguns dos casos podem estar relacionados com a gravidez e a toma de anticoncetivos orais.<sup>128</sup> Também foi descrito em associação com a síndrome de POEMS.<sup>129</sup>

Clinicamente, caracteriza-se por uma pápula, placa ou nódulo de cor púrpura, com crescimento progressivo. Localiza-se com maior frequência nos membros superiores e a maioria das lesões tem dimensões inferiores a 2cm.<sup>124,130</sup>

Também foram descritas lesões noutras localizações como no tronco, face e membros inferiores.<sup>126,131</sup> As lesões podem ser múltiplas.<sup>132,133</sup> Na maioria dos casos é assintomático.<sup>126,127,132</sup>

A excisão cirúrgica é o tratamento de primeira linha.<sup>126</sup>



**Figura 35** - Hemangioma microvenular na mama esquerda. **Figura 36** - Hemangioma microvenular na face anterior do tórax.



**Figura 37** - Múltiplos hemangiomas microvenulares no membro superior esquerdo. **Figura 38** - Hemangioma microvenular no antebraço esquerdo.

## 3.2. Síndromes associadas com tumores vasculares

### 3.2.1. Variantes clínicas e síndromes associadas com o hemangioma infantil

O hemangioma infantil, em determinadas localizações, está associado com um elevado número de complicações e malformações.<sup>134</sup>

Qualquer hemangioma infantil **periorbitário** pode ser indicador de envolvimento profundo retrobulbar. A privação da luz, pode resultar em obstrução do eixo visual e proptose. A compressão do globo ocular induz astigmatismo com posterior ambliopia permanente. As crianças com hemangioma infantil nesta localização devem ser observadas pelo oftalmologista.<sup>135-138</sup>

O hemangioma infantil na **pirâmide nasal** pode resultar em desfiguração permanente pela predisposição em destruir a anatomia nasal com formação de tecido fibroadiposo e evolução para nariz de “Cyrano”. Por esta razão a terapêutica está indicada.<sup>139-141</sup>

O hemangioma infantil com localização no **lábio** tende a envolver lentamente, com elevada probabilidade de ulceração e hemorragia.<sup>142,143</sup> Localizações no **pavilhão auricular** levam à obstrução do canal auditivo e resultam em diminuição da acuidade auditiva.<sup>8,144</sup>

As lesões na “**área da barba**” (pescoço, lábio inferior, região maxilar e pré-auricular) são importantes pela associação com hemangiomas infantis nas vias aéreas.<sup>145,146</sup> Qualquer doente com hemangioma infantil nestas localizações, deve ser enviado ao otorrinolaringologista, para visualização direta da via aérea por laringoscopia. Num estudo em crianças com hemangiomas mais extensos nestas localizações, a incidência de hemangiomatose subglótica ou da via aérea superior foi de 63%.<sup>145</sup>

Na região **parotídea**, o hemangioma infantil tem com frequência um componente superficial e profundo, com edema. Nesta localização, as lesões envolvem mais lentamente, sendo por vezes necessário recorrer à cirurgia.<sup>147</sup>

Os hemangiomas infantis **genitais** e **perineais** são problemáticos pela frequente ulceração, com concomitante risco de hemorragia, infecção, cicatriz permanente e dor.<sup>51,148,149</sup>

Na região **lombar** e **sagrada**, os hemangiomas infantis tendem a ser um sinal de disrafismo espinhal oculto ou defeitos no cordão espinhal. Pode ainda haver associação com anomalias congénitas urogenitais e anorretais. São exemplos: ânus imperforado; anomalias renais; anomalias genitais; fibromas cutâneos e anomalias ósseas do sacro. Deve ser sistematicamente realizado estudo com ressonância magnética para despiste destas malformações.<sup>150,151</sup>

A presença de lesões múltiplas designa-se de **hemangiomatose**.<sup>152</sup> A hemangiomatose classifica-se em disseminada neonatal, quando está associada com envolvimento visceral e em benigna neonatal, quando o envolvimento é apenas cutâneo.<sup>153-155</sup> O fígado é o órgão interno mais afetado, e pode ocorrer morbidade e mortalidade significativa.<sup>156</sup> Pode haver envolvimento do aparelho gastrointestinal, rim, pulmão, coração, meninges e cérebro.<sup>153,155</sup>

Alguns casos individuais de hemangiomas infantis cefálicos, habitualmente grandes e segmentados, estão associados com anomalias estruturais (cérebro, coração, vasos e esterno).<sup>157</sup> São designados de **Síndrome de PHACES**.<sup>12,158</sup>

Este acrónimo inclui *Posterior fossa anomalies*, *Hemangioma*, *Arterial intracranial and extracranial anomalies*, *Coarctation of the aortic arch and cardiac defects*, *Eye abnormalities*, *Sternal malformations* ou *supraumbilical raphe*.<sup>12,159</sup> A avaliação deve incluir exames complementares de diagnóstico imagiológico (ressonância magnética cerebral e ecocardiograma) bem como avaliação oftalmológica e neurológica. A visualização direta das vias aéreas também deve ser considerada.<sup>160,161</sup>



**Figura 39** - Hemangioma infantil na hemiface esquerda, sem associação com a Síndrome de PHACES, num recém-nascido com 5 dias de idade. **Figura 40** - O mesmo doente com 1 mês de idade e com o hemangioma infantil em fase proliferativa, com maiores dimensões.



**Figura 41** - Síndrome de PHACES. **Figura 42** - Síndrome de PHACES.



**Figura 43** - Síndrome de PHACES. **Figura 44** - Hemangioma infantil na pirâmide nasal.

### 3.2.2. Síndromes associadas com o angioma em tufo e hemangioendotelioma kaposiforme

Desde a descrição inicial em 1940 por Kasabach e Merritt,<sup>162</sup> a associação de tumores vasculares de grandes dimensões com trombocitopenia, passou a designar-se de **Síndrome de Kasabach-Merritt**. Esta síndrome não se associa com o hemangioma infantil, mas com 2 tipos distintos de tumores vasculares: angioma em tufo e hemangioendotelioma kaposiforme.<sup>73</sup>

A Síndrome de Kasabach-Merritt ocorre após nascimento ou durante a infância (antes dos 5 anos de idade).<sup>163</sup> A trombocitopenia associada é grave e pode acompanhar-se de anemia, diminuição do fibrinogénio e aumento dos D-dímeros.<sup>164,165</sup>

Após normalização das alterações hematológicas, foram documentados 3 tipos de lesões residuais:<sup>166</sup>

Tipo I: Pseudo mancha Vinho do Porto.

Tipo II: Estrias e telangiectasias associadas com edema.

Tipo III: Infiltração esclerodermiforme.

Nenhuma destas apresentações é fixa e pode alterar as suas características ao longo dos anos.



Figura 45 - Síndrome de Kasabach-Merritt.

### **3.3. Caracterização histológica**

#### **3.3.1. Hemangioma infantil**

As características histológicas do hemangioma infantil correlacionam-se com o estadio do hemangioma (fase proliferativa, fase de involução ou fase involuída).

O hemangioma infantil pode ocupar desde a derme superficial até ao tecido subcutâneo e em algumas localizações envolve os tecidos circundantes. Caracteriza-se por uma massa bem delimitada sem cápsula.<sup>61</sup>

Durante a fase proliferativa, o hemangioma infantil é constituído por células endoteliais proeminentes e pericitos que formam capilares organizados com lumina virtuais. Agrupam-se em lóbulos, com vasos aferentes e eferentes de parede espessa.<sup>61</sup>

Na fase proliferativa tardia, os lóbulos de células endoteliais estão separados por septos fibrosos mais proeminentes. Nos septos, os vasos de nutrição e de drenagem são mais evidentes.

No interior da massa tumoral pode observar-se mitoses, corpos apoptóticos, pleomorfismo nuclear moderado e mastócitos.

Na fase de involução, o endotélio torna-se mais plano, as membranas basais espessam-se e há diminuição do número de mitoses.<sup>58</sup> Os vasos diminuem de número, com lumina vasculares mais evidentes. A separar os vasos e os lóbulos encontra-se tecido fibroadiposo. Os vasos de nutrição e de drenagem nos septos podem persistir. Há diminuição do número de mastócitos.

Na fase involuída, observa-se tecido fibroadiposo e alguns vasos persistentes no local onde previamente se encontravam os lóbulos tumorais e os septos.

Em aproximadamente metade dos casos, a involução do hemangioma infantil dá lugar a pele normal. Contudo, alguns hemangiomas infantis evoluem para tecido fibroadiposo proeminente.<sup>167</sup>

#### **3.3.2. Hemangiomas congénitos**

##### **3.3.2.1. *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma***

Observam-se lóbulos na derme, constituídos por capilares. Os lóbulos são compostos por canais pequenos, médios ou grandes.<sup>58</sup> As membranas basais dos capilares são finas nos estadios mais precoces e espessas nos estadios tardios.<sup>60</sup>

Existem áreas de involução central sem lóbulos. Na região interlobular há fibrose e vasos proeminentes do tipo malformativo. Pode observar-se hemossiderina, trombose, formação de quistos, calcificação focal e hematopoiese extramedular.<sup>60</sup>

### **3.3.2.2. *NonInvoluting Congenital Hemangioma***

É composto por lóbulos de capilares maiores, com vasos de maior tamanho que no RICH, que confluem formando faixas na derme, por vezes com extensão até à hipoderme.<sup>58,168</sup> Não há invasão do tecido muscular.

Os lóbulos têm características reminiscentes do hemangioma infantil, com células endoteliais proeminentes, capilares com pequenos lumina circundados por pericitos e com vaso centro lobular irregular e proeminente.<sup>59</sup> As células endoteliais são protuberantes ou *hobnail*, podendo exibir anisocariose.<sup>59,60</sup> Observa-se vasos de parede espessa com proliferação da íntima, secundários ao alto fluxo vascular.

Por vezes há esclerose importante nos lóbulos, na periferia ou de forma difusa.<sup>61,168</sup>

Entre os lóbulos existem bandas anormais exuberantes, constituídas por tecido fibroso denso com atrofia da epiderme suprajacente, perda de anexos epiteliais e trombos de fibrina. Os vasos proeminentes e distorcidos assemelham-se aos encontrados nas malformações vasculares, têm uma média irregular e são compostos por áreas com espessura normal alternando com outras de espessura fina com rarefação de células musculares.<sup>61</sup>

### **3.3.3. Angioma em tufos**

O exame histológico é importante para confirmar o diagnóstico de angioma em tufos e excluir outras anomalias vasculares. Caracteriza-se pela presença de tufos ou lóbulos de capilares dispersos na derme e hipoderme.<sup>68</sup>

Os lóbulos, são constituídos por múltiplos capilares pequenos, densamente agregados, com lumina minúsculos, contendo ocasionalmente microtrombos, sem estroma circundante. Na periferia observa-se vasos de paredes finas, que correspondem a vasos linfáticos e formam uma meia-lua em torno dos lóbulos tumorais. Entre os lóbulos e o tecido adjacente, identificam-se coleções de vasos linfáticos estasiados.<sup>73</sup>

Estes lóbulos podem invadir profundamente a fáscia e o músculo. Os bordos que envolvem a lesão são mal definidos. Os feixes de colagénio dérmico e o tecido subcutâneo que separam os lóbulos de capilares, podem ser constituídos por fibrose ou tecido sem particularidades.<sup>169</sup>

O angioma em tufos tem características histológicas semelhantes às do hemangioendotelioma kaposiforme, havendo quem os considere o mesmo tumor em diferentes estadios de evolução.<sup>170</sup>

### **3.3.4. Hemangioendotelioma kaposiforme**

Caracteriza-se por nódulos mal delimitados, constituídos por feixes de células fusiformes com citoplasma eosinofílico que formam fendas vasculares com eritrócitos, semelhantes ao sarcoma de Kaposi. Estes lumina podem ainda conter microtrombos.<sup>93</sup>

As células fusiformes estão em torno de ninhos de células epitelioides que por sua vez estão rodeadas por pericitos. Os eritrócitos extravasados, bem como os grânulos de hemossiderina estão geralmente presentes.<sup>92,93</sup>

Na margem da lesão, as células fusiformes podem infiltrar profundamente até ao tecido subcutâneo, ou podem estar encapsuladas em fibrose densa. A atividade mitótica é variável,

geralmente baixa. Nalguns casos identificam-se vasos linfáticos dilatados proeminentes entre os lóbulos tumorais ou na periferia destes.<sup>170,171</sup>

### 3.3.5. Granuloma piogénico

O granuloma piogénico é uma lesão bem delimitada, exófica, por vezes pediculada, circundada por um *collarlette* de epiderme com estroma pálido. Corresponde a proliferação de pequenos capilares dispostos com um padrão lobular. As células endoteliais podem ser planas ou proeminentes, têm um rebordo de pericitos e são circundadas por um estroma intersticial fibromixóide, com edema e fibroblastos. Pode observar-se um escasso infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, plasmócitos e por vezes mastócitos.<sup>101</sup>

O lúmen dos capilares dos lóbulos pode ser pequeno, ramificado ou ectasiado. Pode haver focos de hiperplasia endotelial papilar intravascular. Os vasos de maiores dimensões de parede muscular lisa, são habitualmente venosos e encontram-se na base da lesão. O tecido conjuntivo dispõe-se em bandas densas e grossas que definem a lobularidade e ajudam a distinguir o granuloma piogénico de outras proliferações capilares com componente lobular, como o hemangioma infantil.<sup>172</sup>

Frequentemente nas lesões precoces a histologia está alterada pela ulceração e inflamação, dando aparência de tecido de granulação com capilares orientados de forma radial, depósitos de hemossiderina e perda do padrão lobular.<sup>173</sup> As lesões em estadios tardios contêm fibrose intra e interlobular, bem como endotélios capilares planos.<sup>172</sup>

### 3.3.6. Hemangioma verrucoso

Na superfície, o hemangioma verrucoso caracteriza-se por hiperqueratose, papilomatose, paraqueratose e vasos subepidérmicos dilatados.<sup>107</sup> Nalguns tumores observa-se acantose irregular, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e atrofia da epiderme.<sup>115</sup> Por vezes distinguem-se crostas purulentas ou hemorrágicas e vasos papilares dilatados, simulando o angioqueratoma.

O hemangioma verrucoso pode ser constituído por vasos de tipo capilar, cavernoso ou uma associação de ambos, que invadem a derme profunda até ao tecido subcutâneo. Ocasionalmente há linfáticos dilatados com substância proteinácea.<sup>115</sup>

Na derme, podem identificar-se células inflamatórias e fibrose que se estende ao tecido subcutâneo. Pode existir pigmento de hemossiderina na derme superior alta.<sup>115</sup>

### 3.3.7. Hemangioma microvenular

É uma lesão mal delimitada caracterizada pela proliferação de capilares pequenos, colapsados, monomorfos e ramificados, bem como de vénulas que envolvem toda a derme reticular.<sup>132,174</sup>

As células que revestem os vasos não contêm atipia. Os lumina dos vasos sanguíneos neoplásicos podem ser impercetíveis, por vezes estão colapsados e desprovidos de conteúdo. Pode observar-se esclerose no estroma.<sup>107</sup>

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES  
VASCULARES NA INFÂNCIA



#### 4. MALFORMAÇÕES VASCULARES

90% das malformações vasculares estão presentes à nascença e têm um crescimento proporcional ao da criança, sem involução espontânea.<sup>175</sup>

As malformações vasculares são classificadas conforme a natureza dos vasos (capilares, arteriais, venosos ou linfáticos). Deve-se ter em consideração que é comum a coexistência de diferentes tipos de vasos numa mesma lesão.<sup>2</sup> Além disso, várias lesões vasculares apresentam características, padrões de distribuição e associações com outras alterações morfológicas comuns, sendo, por essa razão, referidas como síndromes.<sup>176</sup>

As malformações vasculares podem ser divididas em duas categorias: de alto e baixo fluxo. As malformações vasculares de alto fluxo, incluem as que têm componente arterial. As malformações vasculares de baixo fluxo englobam a malformação venosa, malformação linfática e malformação capilar. Existem adicionalmente malformações vasculares mistas.<sup>2</sup>

Essa dicotomia entre tumores vasculares e malformações vasculares não é absoluta, podendo haver a coexistência de tumores e malformações. Estão descritos casos hemangioma infantil e malformação vascular no mesmo local anatómico em proximidade; granuloma piogénico sobre malformação vascular e hemangioendotelioma de células fusiformes com malformação venosa.<sup>177</sup>

#### 4.1. Caracterização clínica

##### 4.1.1. Malformações linfáticas

No passado, as malformações linfáticas cutâneas, subcutâneas ou mucosas eram designadas de linfangioma.<sup>130</sup>

As malformações linfáticas ocorrem ao nível do sistema linfático e caracterizam-se clinicamente pela presença de vesículas ou bolhas com conteúdo linfático. O sistema linfático, transporta o líquido intersticial dos tecidos para o sistema circulatório, macro moléculas e células do sistema imunitário. É um sistema aberto e unidirecional.<sup>178</sup>

Várias teorias têm sido propostas para explicar a patogénese destas lesões. As teorias iniciais discutiam o sequestro de vasos linfáticos com capacidade de crescimento e respetiva falência de comunicação com o sistema venoso.<sup>179</sup> Outras, sugeriam que estas lesões eram neoplasias benignas da pele e tecido subcutâneo.<sup>180,181</sup> Mais tarde, foi proposto que estas lesões são verdadeiras malformações.<sup>182</sup>

A maioria das malformações linfáticas estão presentes à nascença e as restantes são clinicamente evidentes antes dos 2 anos de idade.<sup>183</sup> Alguns estudos não demonstram predomínio de sexo, enquanto outros autores referem um predomínio do sexo masculino.<sup>179,184,185</sup>

Numa série de 186 doentes, 48% das lesões localizavam-se na cabeça e pescoço, 42% no tronco e membros e 10% com localização interna.<sup>186</sup> Noutra série de 145 doentes, a localização mais frequente foi a cabeça e o pescoço (36,5%), seguido das extremidades e axila (31%), tronco (24%) e envolvimento visceral intratorácico ou abdominal (8,2%).<sup>187</sup>

As malformações linfáticas classificam-se em microquísticas e macroquísticas, embora as formas combinadas também possam ocorrer. Esta classificação é importante para o tratamento e prognóstico.<sup>175,188</sup>

##### 4.1.1.1. Malformações linfáticas microquísticas

As malformações linfáticas microquísticas estão presentes à nascença, mas podem não ser detetadas até surgirem complicações como infeção e drenagem de sangue ou linfa. Foram inicialmente designadas de linfangioma *circumscriptum*.<sup>189</sup>

Manifestam-se como uma placa, com limites mal definidos, na pele ou mucosas, com pequenas vesículas transparentes, conteúdo seroso ou sanguinolento, por vezes em áreas com edema.<sup>175,190</sup> Podem ter uma superfície verrucosa e quando se localizam na região genital fazem diagnóstico diferencial com papilomas virais.<sup>191</sup>

Algumas malformações linfáticas podem ocorrer em associação com malformações capilares. Há autores que sugerem que os angioqueratomas são exemplos de malformações mistas, capilares e linfáticas.<sup>130</sup>

#### 4.1.1.2. Malformações linfáticas macroquísticas

As malformações linfáticas macroquísticas são identificadas à nascença como uma massa nos tecidos moles e por vezes podem ser detetadas na ecografia pré-natal, no primeiro trimestre de gravidez.<sup>192</sup> Foram inicialmente designadas de higroma quístico.

Caracterizam-se pela presença de grandes quistos que formam uma protuberância de consistência mole, com uma superfície de características normais ou tonalidade ligeiramente azulada.<sup>189,193,194</sup>

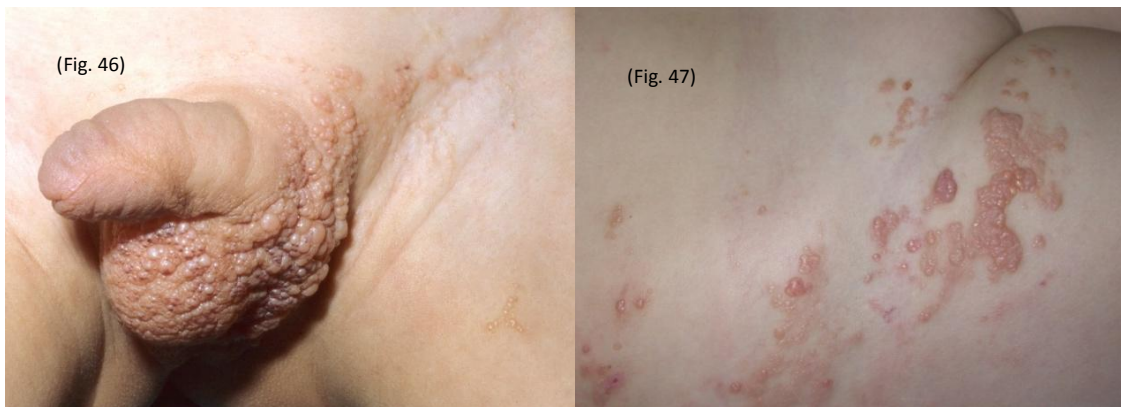
Dependendo da localização, ocorrem complicações que na maioria dos casos são causadas pela expansão.<sup>175</sup>

Na face e região cervical, as malformações linfáticas têm vários padrões com hipertrofia óssea, deformação do maxilar, má oclusão de classe III e prognatismo.<sup>195</sup>

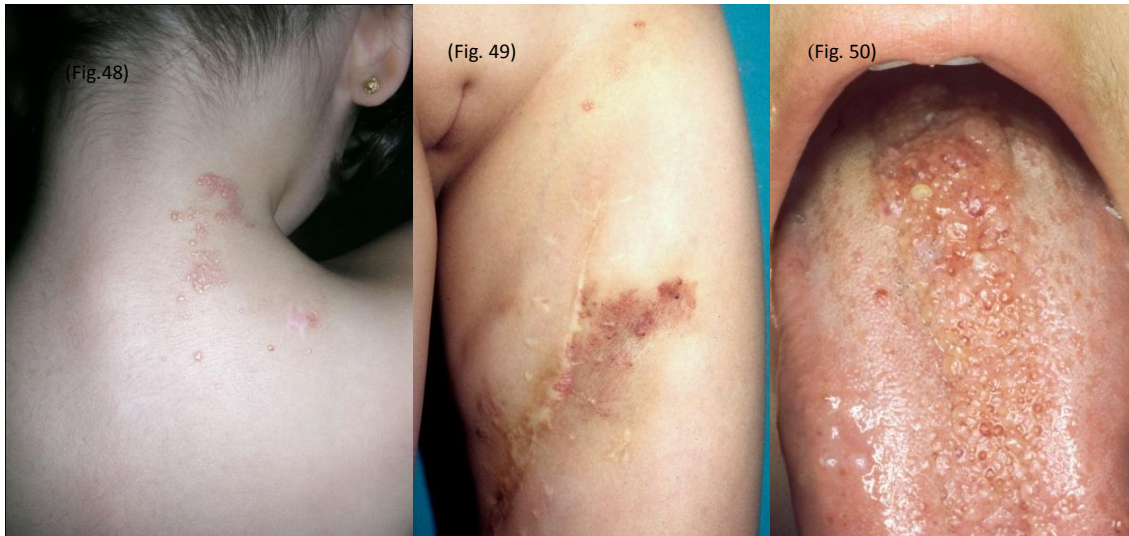
As malformações linfáticas macroquísticas na cavidade oral podem expandir subitamente na sequência de infeção respiratória superior, cáries dentárias ou gengivite. Esta expansão pode resultar em hemorragia espontânea intraquística.<sup>196</sup>

As malformações linfáticas combinadas (micro e macroquísticas) ocorrem com frequência na região orbitária. Localizações intra e extra-orbitárias podem induzir exoftalmia, ambliopia funcional, anomalias de refração, estrabismo e astigmatismo.<sup>197,198</sup>

A excisão das malformações linfáticas pode ser proposta em primeira linha ou após falência terapêutica com escleroterapia.<sup>199</sup>



**Figura 46** - Malformação linfática microquística nos testículos, região púbica e coxa esquerda. **Figura 47** - Malformação linfática microquística na coxa direita e abdômen.



**Figura 48** - Malformação linfática microquística na região cervical e dorsal. **Figura 49** - Recidiva de malformação linfática microquística na coxa esquerda (previamente operada). **Figura 50** - Malformação linfática microquística na língua.

#### 4.1.2. Malformações venosas

Os termos angioma venoso, angioma cavernoso e hemangioma cavernoso estão atualmente em desuso, embora tenham sido utilizados previamente na literatura para descrever as malformações venosas.<sup>175</sup>

Resultam de um defeito na morfogénese, que origina uma coleção não proliferativa de canais venosos anormais, largos e distorcidos, com parede irregular de músculo liso, em torno das células endoteliais.<sup>200-202</sup>

Estas lesões são esporádicas ou hereditárias.<sup>203-205</sup> Nas malformações venosas mucocutâneas hereditárias, foi identificado mutação ativadora do recetor da angiopoietina específico do endotélio TIE1/TEK, localizado no cromossoma 9p21.<sup>206</sup>

As malformações venosas são congénitas e crescem de forma proporcional ao crescimento do doente.<sup>200</sup> Não há predomínio de sexo.<sup>206</sup> Localizam-se com maior frequência na face, região cervical e extremidades.<sup>206</sup>

Clinicamente, manifestam-se por nódulos de consistência mole sem hiperqueratose, com vários tons de azul. As veias circundantes podem ser proeminentes e conter flebolitos calcificados, resultado de trombose venosa espontânea.<sup>107</sup> A compressão externa esvazia facilmente estas lesões.<sup>206</sup>

Verificou-se que 61% das malformações venosas são dolorosas ao acordar ou durante a manhã. A compressão não agrava o quadro algico, ao contrário das alterações hormonais (puberdade, menstruação ou gravidez) e do exercício físico.<sup>206</sup>

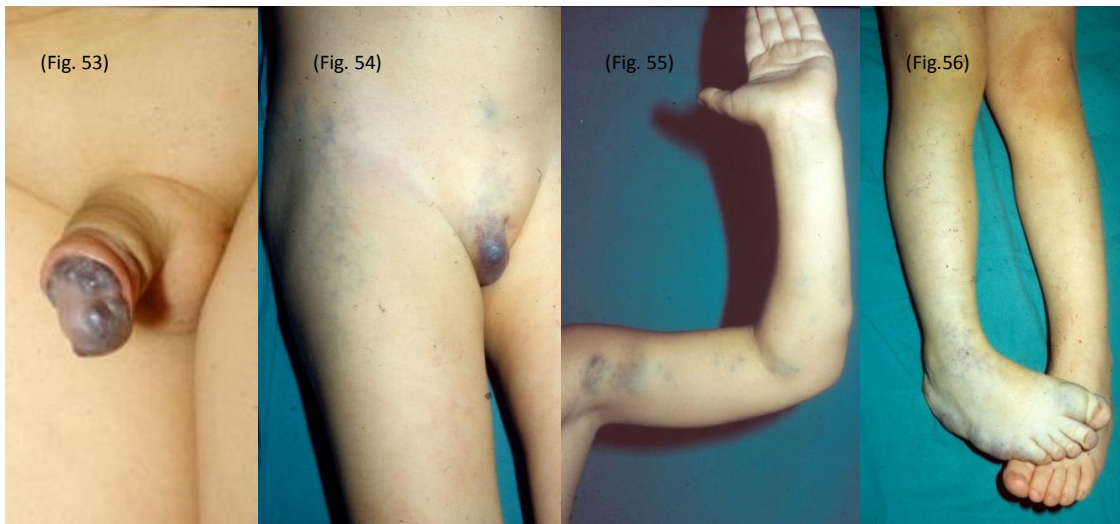
Complicações associadas incluem trombozes, desfiguração com *stress* psicossocial, dor, hemorragia por coagulopatia intravascular e compromisso funcional no local da lesão.<sup>206-208</sup>

O doseamento de D-dímeros é um exame específico no diagnóstico das malformações venosas.<sup>209</sup> A ressonância magnética é o exame complementar de diagnóstico que melhor caracteriza as malformações venosas.

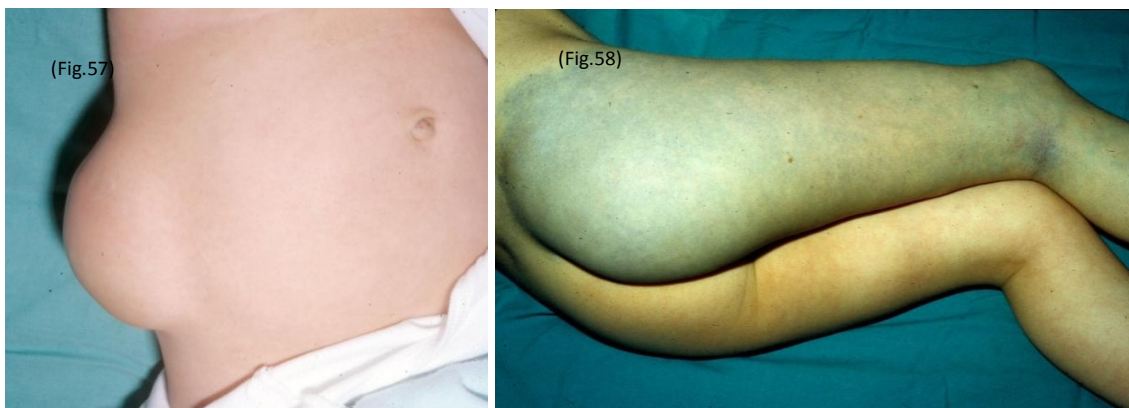
A esclerose das lesões pode ter bons resultados, sendo por vezes necessário a repetição do tratamento.<sup>210-212</sup>



**Figura 51** - Malformação venosa na mão direita. **Figura 52** - Malformação venosa na palma da mão esquerda.



**Figura 53** - Malformação venosa no pênis. **Figura 54** - Malformação venosa na região púbica e coxa direita. **Figura 55** - Malformação venosa no membro superior esquerdo. **Figura 56** - Malformação venosa no membro inferior direito.



**Figura 57** - Malformação venosa na face lateral do tronco. **Figura 58** - Malformação venosa na região glútea e membro inferior direito.

### 4.1.3. Malformações capilares

As malformações capilares são lesões de baixo fluxo que afetam os capilares da pele e da mucosa. Ocorrem em 3 por cada 1000 crianças, estão presentes à nascença e não há predomínio de sexo. Incluem a mancha vinho do Porto e a mancha salmão.<sup>175,213</sup>

#### 4.1.3.1. Mancha vinho do Porto

A mancha vinho do Porto é uma lesão congênita que pode ocorrer isoladamente ou em associação com várias síndromes.<sup>214</sup> Caracteriza-se clinicamente por uma mancha de cor vermelho brilhante devido à elevada concentração de hemoglobina neonatal nos capilares.<sup>215</sup>

Na fase inicial pode ser indistinguível do hemangioma infantil, ainda que seja congênita, estática e não tenha o crescimento deste.<sup>216</sup>

Com o tempo, a mancha vinho do Porto cresce de forma proporcional ao crescimento da criança.<sup>217</sup> Pode ainda escurecer, tornar-se mais espessa e desenvolver lesões vasculares secundárias proliferativas (*granuloma piogénico-like*) na sua superfície, originando uma configuração nodular.<sup>107,108,218-221</sup>

A localização mais frequente é a face com envolvimento unilateral e segmentar.<sup>214,215,222</sup> Lesões na região malar e nos lábios, podem associar-se com hiperplasia dos tecidos moles e ossos subjacentes, originando macroqueilia, hipertrofia gengival, hipertrofia do maxilar inferior e má oclusão da cavidade oral.<sup>223-226</sup>

A mancha vinho do Porto com localização na coxa e joelho pode associar-se com a síndrome de Klippel-Trenaunay.<sup>227-229</sup> As manchas difusas dispersas pelo corpo são raras, à exceção da associação com a síndrome de Proteus.<sup>230-232</sup>

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o hemangioma infantil na sua fase precursora<sup>216,233</sup> e com a malformação arteriovenosa.<sup>234</sup>

Algumas lesões têm tendência para a involução ligeira. O tratamento mais utilizado é a camuflagem. O laser pulsado de contraste revolucionou o tratamento da mancha vinho do Porto. Permite emitir energia que atinge a hemoglobina intravascular (devido ao comprimento de onda da luz emitida) dos vasos da lesão, poupando os outros componentes tissulares.<sup>235</sup>

#### 4.1.3.2. Mancha salmão

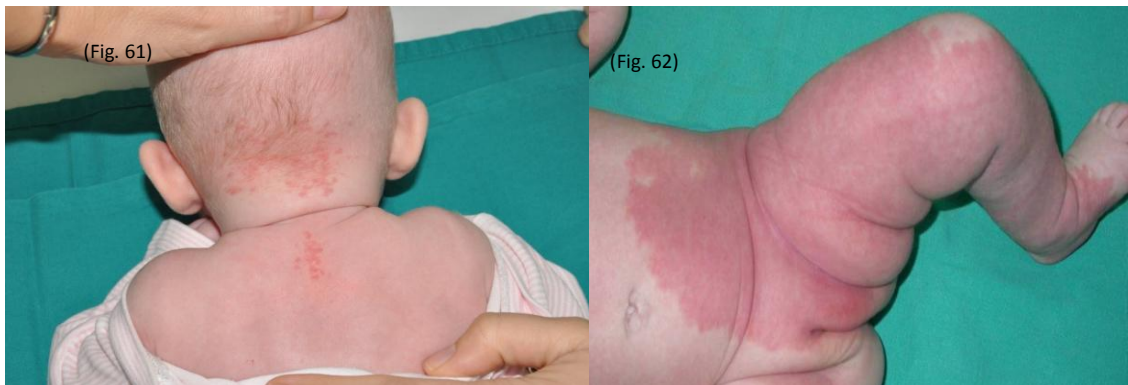
A mancha salmão é a lesão vascular mais frequente da infância.<sup>236</sup> Alguns autores não a considera uma verdadeira anomalia vascular tendo em conta a sua tendência para a involução.<sup>237</sup>

Ocorre em 30 a 40% dos recém-nascidos e manifesta-se como uma lesão macular rosa, na face posterior do pescoço, couro cabeludo, glabella, região frontal, pálpebras superiores e ocasionalmente na pirâmide nasal.<sup>238</sup>

Não está associada com outras malformações e não necessita de tratamento. 95% das manchas salmão desaparecem no primeiro ano de vida.<sup>239</sup> Algumas lesões na face posterior do pescoço ou couro cabeludo podem envolver ligeiramente ou persistir indefinidamente.<sup>116</sup>



**Figura 59** - Mancha vinho do Porto na face em V2. **Figura 60** - Mancha vinho do Porto na face em V2.



**Figura 61** - Mancha salmão na região occipital e cervical. **Figura 62** - Malformação capilar no abdômen e membro inferior esquerdo.



**Figura 63** - Mancha vinho do Porto em V2. **Figura 64** - Mancha vinho do Porto em V2, com hipertrofia gengival.



#### 4.1.4. Malformações arteriovenosas

As malformações arteriovenosas são lesões de alto fluxo, hemodinamicamente ativas, constituídas por artérias e veias dismórficas que comunicam diretamente, sem a presença de um leito capilar.<sup>175</sup>

40 a 60% das lesões são identificadas à nascença e as restantes tornam-se evidentes durante a infância. Não existe predomínio de sexo e não ocorre involução destas lesões com o tempo.<sup>240</sup>

As localizações mais frequentes são a cabeça e o pescoço, ainda que possam ocorrer em qualquer local.<sup>240,241</sup> Consoante a gravidade e progressão, classificam-se em IV estadios, segundo Schobinger:<sup>240,241</sup>

Estadio I: Fase de mancha. Clinicamente semelhante à malformação capilar.

Estadio II: Fase de expansão. Torna-se pulsátil, mais quente e aumenta de dimensões.

Estadio III: Estadio de destruição. A lesão torna-se sintomática com ulceração, hemorragia e lesões ósseas líticas.

Estadio IV: Estadio com insuficiência cardíaca congestiva e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

As malformações arteriovenosas podem ocorrer durante o desenvolvimento fetal, por falência na involução dos canais arteriovenosos no plexo retiforme primitivo. Esta teoria embrionária explica o predomínio de malformações arteriovenosas na cabeça e pescoço, tendo em consideração que o embrião na fase precoce é constituído por múltiplas estruturas cefálicas.<sup>241</sup>

Ainda que a maioria dos casos sejam esporádicos, foram descritas síndromes com genética molecular estudada. A mutação no gene RASA1 que expressa p120-rasGAP no cromossoma 5q, foi identificado em famílias com malformações capilares e malformações arteriovenosas.<sup>242</sup>

Há estudos que apoiam a ideia de que uma redução na apoptose pode originar alteração no crescimento das malformações arteriovenosas.<sup>243</sup> Isto explicaria porque estas lesões são mais frequentes no sistema nervoso central, onde os neurónios perderam a capacidade de multiplicação e raramente entram em apoptose.<sup>241</sup>

As efrinas ou os seus recetores, que durante a embriogénese são importantes na distinção das células endoteliais arteriais e venosas, têm sido alvos de estudo.<sup>244</sup>

A via de sinalização Notch tem um papel importante no desenvolvimento dos vasos normais nos vertebrados e alterações nesta via originam anomalias no desenvolvimento do aparelho vascular.<sup>245</sup> Krebs<sup>246</sup> descreveu o aparecimento de malformações arteriovenosas em embriões de ratinhos com mutações nos genes que codificam proteínas da via de sinalização Notch (gene DLL4 e RBPSUHF).

Ainda que a causa da expansão destas lesões seja desconhecida foi proposto que a dilatação dos *shunts* arteriovenosos de uma malformação latente, resulta do aumento da pressão e fluxo causados pela isquemia local e pelo traumatismo.<sup>247</sup>

As malformações arteriovenosas no estadio I (fase de mancha) podem ser confundidas com o hemangioma infantil ou com as malformações capilares. Quando estão completamente desenvolvidas, tornam-se quentes, pulsáteis com halos azuis ou vermelhos na superfície.<sup>214,248</sup>

O traumatismo é um fator de agravamento e com a progressão da lesão, são detetadas veias maiores e mais tortuosas. Alterações cutâneas secundárias incluem modificação da cor, aparecimento de pigmento, atrofia cutânea, úlceras com dor intratável, hemorragia súbita com risco de vida e placas purpúricas semelhantes ao sarcoma de Kaposi. Estas alterações aparecem na adolescência ou no adulto.<sup>249</sup>

É fundamental a distinção entre o hemangioma infantil em fase proliferativa com fluxo arterial importante e as malformações arteriovenosas, pelo diferente prognóstico e abordagem terapêutica. Em alguns casos, um radiologista experiente pode ajudar na distinção destas lesões. A formação tumoral é mais a favor de tumor vascular, embora em alguns casos seja necessário estudo angiográfico.<sup>216</sup>

As malformações arteriovenosas são tratadas a partir do estadio II. O tratamento é um desafio, quer se opte pela forma paliativa (embolização arterial)<sup>250-252</sup> para controlar as complicações (úlceras, hemorragia, lesões ósseas líticas com risco de fratura) ou pela forma curativa (embolização seguida de excisão cirúrgica radical e reconstrução).<sup>253</sup>



**Figura 65** - Malformação arteriovenosa no antebraço direito. **Figura 66** - Malformação arteriovenosa no pavilhão auricular esquerdo (face anterior). **Figura 67** - Malformação arteriovenosa no pavilhão auricular esquerdo (face posterior).

#### 4.1.5. Malformações glomovenosas

As malformações glomovenosas são lesões congênitas, embora em alguns casos se tornem evidentes na infância e adolescência.<sup>254</sup> Foram inicialmente denominadas de glomangiomas ou malformações venosas com células glômicas devido à sua semelhança com as malformações venosas.<sup>255,256</sup>

O “glomus” (termo latino para designar “bola”), provém da semelhança morfológica com as células contrácteis Sucquet-Hoyer das anastomoses arteriovenosas dos tumores glômicos, que têm uma função importante na termorregulação cutânea.<sup>257</sup>

A maioria destas lesões é esporádica, embora alguns casos são familiares com um padrão de transmissão autossômica dominante com penetrância incompleta. Foi identificado o primeiro locus das malformações glomovenosas no cromossoma 1p21-p22.<sup>258</sup>

O gene específico, a glomulina, foi identificado posteriormente.<sup>259</sup> 4 mutações frequentes na glomulina são responsáveis por 70% das malformações glomovenosas familiares.<sup>260</sup> A função da glomulina é desconhecida. Sabe-se que é expressa nas células de músculo liso das estruturas vasculares de ratinhos.<sup>261</sup>

As malformações glomovenosas podem ocupar uma área extensa, com múltiplos nódulos azuis de consistência mole ou podem constituir uma placa rosa com componente profundo. Ainda que a clínica possa ser semelhante à das malformações venosas, as malformações glomovenosas são mais nodulares ou têm um padrão de pedras de calçada. São ainda mais azuis e menos compressíveis.<sup>256</sup> A palpação pode ser dolorosa.

Num estudo comparativo de 1685 doentes<sup>256</sup> com objetivo de diferenciar clinicamente as malformações glomovenosas das malformações venosas, verificou-se que:

1- As malformações glomovenosas têm cor púrpura ou azul-escuro, são nodulares, difusas ou em placas com distribuição segmentar. As malformações venosas têm consistência mole, são azuis e localizadas. As malformações glomovenosas são elevadas, hiperqueratósicas por vezes em “pedras de calçada” e com a compressão não esvaziam na totalidade como as malformações venosas.

2- As malformações glomovenosas localizam-se nas extremidades (75%) envolvendo a pele e o tecido subcutâneo. As malformações venosas podem envolver os músculos, as articulações e localizam-se na região cabeça e pescoço (50,3%) e extremidades (37,1%).

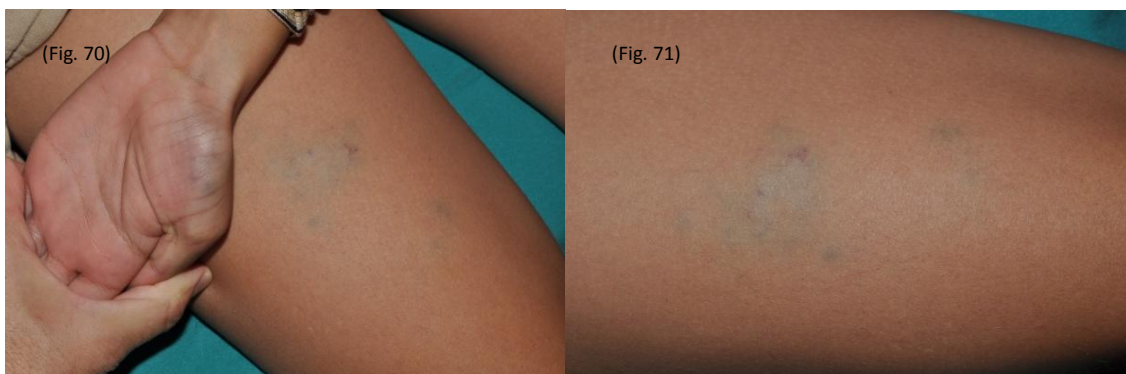
3- As malformações glomovenosas são dolorosas à compressão enquanto as malformações venosas são dolorosas ao despertar, após atividade física ou alterações hormonais.

4- A compressão elástica agrava as malformações glomovenosas e alivia as malformações venosas.

O tratamento inclui a excisão cirúrgica, escleroterapia e laserterapia que nem sempre são eficazes.<sup>262</sup>



**Figura 68** - Malformação glomovenosa na região glútea esquerda. **Figura 69** - Malformação glomovenosa na região glútea esquerda (pormenor).



**Figura 70** - Malformação glomovenosa na mão esquerda e coxa direita. **Figura 71** - Pormenor da malformação glomovenosa coxa direita.

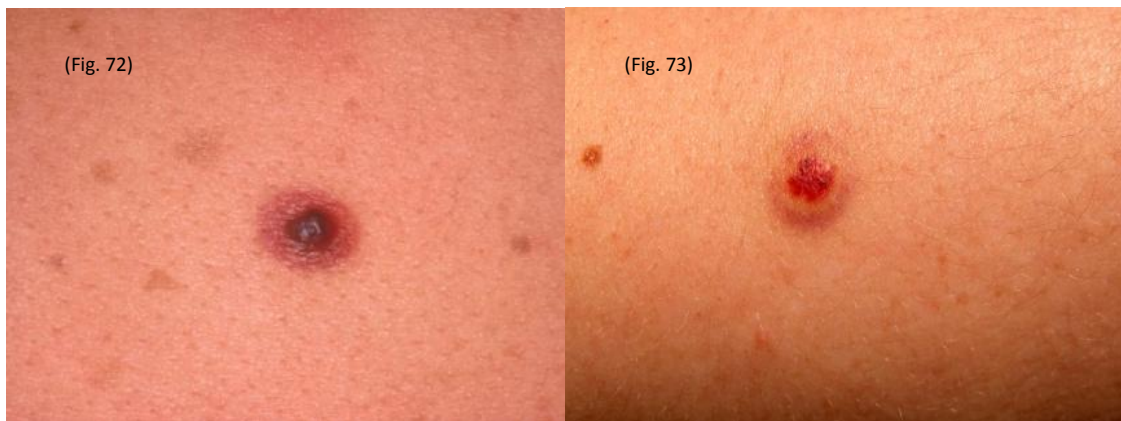
#### 4.1.6. Hemangiomas hobnail

O hemangioma hobnail foi inicialmente descrito por Santa Cruz e Aaronburg em 1988, como hemangioma hemossiderótico targetóide.<sup>263</sup> Em 1999, Guillou denominou esta lesão de hemangioma hobnail para realçar as características histológicas das células endoteliais proeminentes ao nível dos vasos.<sup>264</sup>

Atualmente, esta lesão está classificada pela Sociedade Internacional para Estudo das Anomalias Vasculares como tumor vascular benigno,<sup>3</sup> ainda que não esteja esclarecido se esta lesão é proveniente das células endoteliais dos vasos sanguíneos ou dos vasos linfáticos.<sup>265,266</sup>

Clinicamente tem uma aparência *hobnail*, caracterizada pela presença de pápula violácea, rodeada por um halo equimótico ou castanho, que pode expandir ou desaparecer.<sup>130</sup> É mais prevalente no sexo masculino (1.4:1) e localiza-se com maior frequência no tronco e membros.<sup>267</sup> O traumatismo é a principal causa proposta como fator desencadeante.<sup>268</sup> A excisão cirúrgica é uma abordagem terapêutica possível.

A classificação do hemangioma hobnail foi alvo de estudo nesta dissertação e de publicação.<sup>269</sup>



**Figura 72** - Hemangioma hobnail no braço direito. **Figura 73** - Hemangioma hobnail no antebraço esquerdo.



**Figura 74** - Hemangioma hobnail na face anterior do tronco

#### 4.1.7. Angioqueratomas

Os angioqueratomas foram descritos como lesões vasculares que resultam da dilatação de vasos pré-existentes na derme papilar, acompanhados de hiperqueratose.<sup>270</sup> Existem 4 variantes de angioqueratoma.

Os angioqueratomas solitários, afetam o adulto e localizam-se com maior frequência na cavidade oral e membros inferiores. Consistem em pequenas pápulas verrucosas pretas que resultam de traumatismo ou inflamação da parede dos vasos na derme papilar.<sup>270</sup>

Os angioqueratomas de Fordyce afetam os genitais do adulto.<sup>271</sup> Por vezes ocorrem associados com varicocele, hérnia inguinal, tromboflebite, traumatismo cirúrgico das veias genitais ou circuncisão.<sup>272-274</sup>

Mibelli<sup>275</sup> descreveu um tipo de angioqueratomas com aparecimento na infância e adolescência. Caracterizam-se por pápulas pretas com hiperqueratose, no dorso dos dedos e espaços interdigitais. Em alguns casos podem associar-se com frieiras, acrocianose e ulceração.<sup>276</sup>

Os angioqueratomas da doença de Fabry, aparecem após a puberdade e são exclusivos do sexo masculino.<sup>277</sup> Esta doença afeta a pele e alguns órgãos internos como o coração e o rim.<sup>278-280</sup> Tem transmissão ligada ao X e cursa com deficiência da enzima alfa-galactosidase.<sup>281-282</sup>

Nos doentes com lesões únicas a excisão é o tratamento de primeira linha. Nos doentes com lesões de grandes dimensões ou múltiplas, a laserterapia pode ser uma alternativa.<sup>283-284</sup> Na doença de Fabry a substituição enzimática tem demonstrado bons resultados.<sup>285-286</sup>

A classificação dos angioqueratomas foi alvo de estudo nesta dissertação e de publicação.<sup>287</sup>



**Figura 75** - Angioqueratoma no antebraço direito. **Figura 76** - Angioqueratoma na perna direita.



**Figura 77** - Angioqueratoma na perna esquerda.

## 4.2. Síndromes associadas com Malformações Vasculares

### 4.2.1. Variantes clínicas e síndromes associadas com Malformações Linfáticas

As síndromes associadas com malformações linfáticas incluem a síndrome de Gorham-Stout, síndrome de Hennekam e a síndrome de Aagenaes.

A síndrome de **Gorham-Stout** é também designada de doença do osso fantasma. Os ossos são ocupados por numerosos vasos linfáticos dilatados e acabam por desmineralizar. O aumento da proliferação e diferenciação dos osteoclastos promove a osteólise.<sup>288,289</sup>

As lesões cutâneas desenvolvem-se geralmente em áreas adjacentes ao envolvimento ósseo e podem acompanhar-se de atrofia muscular local. É uma doença autolimitada embora variantes agressivas tenham sido descritas.<sup>290,291</sup>

A síndrome de **Hennekam** foi descrita em 1989 por R.C.M. Hennekam e manifesta-se como linfedema congénito.<sup>292</sup>

Caracteriza-se por linfangiectasias intestinais ou pleurais, acompanhadas de hipoproteinémia, hipogamaglobulinémia e linfocitopénia. As anomalias da face são frequentes e incluem face plana, hipertelorismo, pregas no epicanto, micrognatia, anomalias dentárias e auditivas.<sup>292</sup>

A síndrome de **Aagenaes** foi descrita por Aagenaes em 1968.<sup>293</sup> É mais frequente no sul da Noruega e é caracterizada por hipoplasia congénita dos vasos linfáticos, causando linfedema dos membros inferiores e colestase, na infância. Progride lentamente para cirrose hepática.<sup>294</sup> O gene mutado localiza-se no cromossoma 15q.<sup>295</sup>



**Figura 78** - Malformação linfática e osso fantasma em doente com Síndrome de Gorham-Stout. **Figura 79** - Envolvimento ósseo subjacente à malformação linfática.



#### 4.2.2. Síndromes associadas com Malformações Venosas

As síndromes associadas com malformações venosas podem ser familiares ou esporádicas e incluem: síndrome de Bean, malformações venosas familiares mucosas e cutâneas e síndrome de Maffucci.

A síndrome de **Bean** ou **Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome** foi descrita em 1958. Associa malformações venosas cutâneas com malformações venosas no aparelho gastrointestinal.<sup>296</sup> Outros órgãos podem estar afetados: cérebro, bexiga, fígado, baço, pulmões e coração.<sup>297-300</sup>

As lesões cutâneas podem ser nodulares, de cor azul ou da cor da pele, por vezes com hiperqueratose.<sup>301</sup>

As anomalias vasculares cutâneas estão presentes à nascença e aumentam rapidamente de número. No aparelho gastrointestinal, as malformações localizadas no intestino delgado são as mais frequentes,<sup>302,303</sup> ainda que neste aparelho o envolvimento possa ser generalizado.

A hemorragia gastrointestinal manifesta-se por melenas, retorragias ou hematemeses.<sup>304-307</sup> As malformações gastrointestinais são avaliadas por endoscopia, estudos com papa baritada, imagiologia nuclear, tomografia axial computadorizada, ressonância magnética ou angiografia seletiva da artéria mesentérica.<sup>308,309</sup> Nos casos de hemorragia grave a escleroterapia endoscópica, fotocoagulação com laser e ressecção intestinal são abordagens possíveis.<sup>310</sup>

Nas **malformações venosas familiares mucosas e cutâneas** o doente tem múltiplas lesões cutâneas e mucosas, bem como malformações venosas musculares, com uma distribuição casual. Habitualmente, não ocorre envolvimento de órgãos internos e a histologia é semelhante às malformações venosas esporádicas. Resulta duma mutação num aminoácido no recetor TIE2/TEK endotelial específico da angiopoietina.<sup>205</sup> O gene mutado localiza-se no cromossoma 9p21 e a ocorrência é de 1% de todas as malformações venosas.<sup>206</sup>

A síndrome de **Maffucci** é uma doença congénita rara. Caracteriza-se por malformações vasculares e condrodisplasia.<sup>311</sup> As lesões cutâneas são consistentes com malformações venosas.<sup>312</sup>

Estas malformações vasculares podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas são mais prevalentes nas mãos e pés.<sup>313-315</sup> Outras localizações extra-cutâneas incluem as mucosas, ossos, aparelho respiratório e gastrointestinal. As malformações linfáticas bem como o hemangioendotelioma de células fusiformes, estão ocasionalmente presentes.<sup>316-321</sup>

Além das malformações vasculares, estes doentes têm encondromas que resultam de anomalia no desenvolvimento da formação da cartilagem (discondroplasia).<sup>322</sup> Existe um risco significativo de neoplasia, nomeadamente aparecimento de condrossarcomas em encondromas pré-existentes.<sup>323,324</sup>



**Figura 80** - Síndrome de Maffucci com condrossarcomas e encondromas no membro superior esquerdo.

### 4.2.3. Síndromes associadas com Malformações Capilares

Existem várias síndromes que podem estar associadas com as malformações capilares. Serão abordadas apenas as mais prevalentes.

A síndrome de **Sturge-Weber** é caracterizada por mancha vinho do Porto localizada no primeiro ramo do trigémio (oftálmico - V1) e angiomatose leptomenígea que se manifesta clinicamente por convulsões.<sup>325,326</sup>

Pode existir um envolvimento cutâneo mais extenso com mais dermatomas afetados (V2 e V3).<sup>327</sup> Quando a mancha vinho do Porto é unilateral, existe uma paragem abrupta da lesão na linha média; o envolvimento bilateral pode ocorrer em 31% dos doentes.<sup>116,214</sup>

O envolvimento do sistema nervoso central é outra característica desta síndrome.<sup>328,329</sup> A epilepsia é a manifestação neurológica mais frequente.<sup>116,330,331</sup> O aumento do número e da intensidade destes episódios, pode estar associado com atraso cognitivo e atraso no desenvolvimento.<sup>116,330</sup> Cefaleias, problemas comportamentais ou emocionais, incluindo depressão e violência, também são frequentes.<sup>332-335</sup>

Um componente clássico desta síndrome é a angiomatose leptomenígea.<sup>336</sup> As lesões são ipsilaterais à malformação capilar. Os achados radiológicos mais frequentes incluem atrofia cerebral, alargamento do plexo coroídeo e presença de anomalias venosas.<sup>337</sup> A ressonância magnética é o exame de eleição para identificar estas alterações.<sup>338</sup> A tomografia axial computadorizada é útil na deteção de calcificações corticais clássicas, que tipicamente seguem o contorno do córtex cerebral, formando uma “linha de comboio”.<sup>338</sup>

O envolvimento ocular ocorre em cerca de 30 a 60% dos doentes.<sup>116,330,339</sup> O glaucoma é o achado mais frequente e pode manifestar-se entre o nascimento e a quarta década.<sup>340,341</sup> A malformação vascular pode afetar a conjuntiva, esclerótica, coroídea e retina.<sup>342</sup>

A síndrome de **Klippel-Trenaunay** é caracterizada pela tríade de malformações vasculares (capilares, venosas e linfáticas), veias varicosas, hipertrofia óssea e dos tecidos moles.<sup>343,344</sup> O membro inferior é mais afetado por estas alterações.<sup>343</sup>

As malformações capilares (mancha vinho do Porto), estão presentes à nascença, e tornam-se mais evidentes durante a infância. Por vezes observam-se veias varicosas e vesículas linfáticas.<sup>116,228,345</sup> O tipo e a localização das malformações vasculares associam-se com anomalias do tecido subcutâneo, muscular e crescimento ósseo.<sup>346,347</sup>

A hipertrofia do membro afetado relaciona-se com o hipercrecimento dos tecidos moles e hipertrofia óssea.<sup>227,343</sup> A doença linfática é frequente.<sup>345</sup>

Além da tromboflebite, as complicações desta síndrome incluem: coagulopatia, insuficiência cardíaca congestiva (na presença de alterações hemodinâmicas significativas), embolia pulmonar, dermite de estase, ulcerações cutâneas e hemorragia.<sup>348-355</sup>

Na presença de malformações arteriovenosas associadas, os doentes têm o diagnóstico de síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber ou síndrome de **Parkes-Weber**.<sup>356</sup>

A designação da síndrome de **Proteus**, foi inspirada no deus grego Proteus, que tinha capacidade de assumir várias formas para evitar ser capturado. *Joseph Merrick*, cuja vida foi

caracterizada na história “O homem elefante”, pensa-se que teve síndrome de Proteus, ainda que originalmente fosse descrito como Neurofibromatose tipo 1.<sup>357</sup>

A síndrome de Proteus é uma doença rara, esporádica, caracterizada pelo crescimento anormal da pele, tecido subcutâneo, sistema nervoso central e órgãos internos.<sup>357-359</sup> Alguns autores descreveram uma mutação comum no gene PTEN de doentes que mais tarde foram diagnosticados de síndrome de Proteus-like.<sup>360</sup>

As manifestações cutâneas incluem hamartomas de tecido conjuntivo nas palmas e plantas, originando uma hiperplasia cerebriforme.<sup>361-364</sup> Os lipomas podem ser encontrados nas cavidades corporais, músculos, membros e a ausência regional de tecido adiposo também pode ocorrer.<sup>365-368</sup> Os nevos epidérmicos são frequentes.<sup>369,370</sup> As malformações vasculares cutâneas e subcutâneas são de origem capilar, venosa ou linfática.<sup>371-373</sup>

O crescimento desproporcionado ocorre nas mãos e pés (dedos com macrodactilia), crânio (macrocefalia, exostose), vértebras e órgãos internos.<sup>374,375</sup> A dismorfia facial é frequente com dolicocefalia, face longa, implantação baixa das fendas palpebrais e narinas largas ou invertidas.<sup>376</sup>

Adenomas do ovário e da glândula parotídea podem ocorrer.<sup>377,378</sup> O achado mais frequente a nível do sistema nervoso central é a hemimegalencefalia.<sup>379,380</sup> A nível ocular observa-se estrabismo, nistagma, miopia grave, cataratas e anomalias pigmentares da retina.<sup>381-383</sup>

Nos últimos anos foi descrito a Síndrome de **CLOVE** que obrigou a uma reclassificação dos doentes com o diagnóstico de síndrome de Proteus. Esta síndrome associa hiper crescimento lipomatoso congénito, malformações vasculares, nevos epidérmicos, aumento das estruturas ósseas nomeadamente os membros inferiores e ausência da deformação e crescimento ósseo progressivo encontrado na síndrome de Proteus.<sup>384</sup>

A síndrome de **Cobb** consiste na associação de malformações vasculares cutâneas com malformações que afetam o mesmo segmento da coluna vertebral. As malformações são do tipo capilar, com ou sem componente vascular profundo e ocasionalmente com hiperqueratose na superfície, sugestiva de angioqueratoma. Os sintomas neurológicos, associam-se com a compressão das raízes dos nervos, disfunção motora, parestesias e paralisia espástica.<sup>385-387</sup>

A síndrome de **Bannayan-Riley-Ruvalcaba**, tem uma transmissão autossómica dominante e associa macrocefalia, lipomas, lentigos no pénis, pólipos intestinais e malformações vasculares do tipo capilar.<sup>388,389</sup> Também podem estar presentes malformações arteriovenosas.<sup>390</sup>

A síndrome de **Beckwith Wiedemann** é caracterizada pela associação de organomegalia, macroglossia, anomalias do desenvolvimento e hipoglicemia neonatal. Podem ainda observar-se malformações capilares na região frontal, glabella e pálpebras superiores.<sup>391-393</sup>

A síndrome de **CLAPO** foi descrita em 2008 e inclui malformações capilares no lábio inferior, malformações linfáticas na face ou pescoço, assimetria da face ou membros e hipercrecimento parcial ou generalizado.<sup>394</sup>

A **facomatose pigmentovascular**, não é uma síndrome, mas uma associação de anomalias vasculares (malformações capilares ou nevos anémicos) com alterações epidérmicas ou da pigmentação, formando duas manchas gêmeas justapostas.<sup>395-397</sup>



**Figura 81** - Síndrome de Proteus.



**Figura 82** - Síndrome de Klippel-Trenaunay.

#### 4.2.4. Variantes clínicas e síndromes associadas com Malformações Arteriovenosas

As malformações arteriovenosas em determinadas localizações, estão associadas com um elevado número de complicações e malformações.

Algumas malformações arteriovenosas associam-se com síndromes complexas como: síndrome de Parkes-Weber; síndrome de Cobb; síndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc ou Wyburn-Mason; doença de Rendu-Osler-Weber; síndrome malformação capilar-malformação arteriovenosa; síndrome de Cowden e síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV. Algumas destas síndromes foram previamente descritas.

A síndrome **de Bonnet-Dechaume-Blanc** ou **Wyburn-Mason** é rara e caracteriza-se por malformações arteriovenosas na face, retina e cérebro com uma distribuição hemifacial. É uma doença congénita, não hereditária, sem predomínio de sexo ou raça.

As manifestações neurológicas são diversas e estão relacionadas com o tamanho, localização e configuração das lesões. Os sintomas visuais variam de ligeiros a perda da acuidade visual.<sup>398</sup>

Além da distorção facial pode ocorrer epistaxis, hemorragia gengival, cegueira e hemorragia cerebral.<sup>398</sup> Pensa-se que uma mutação somática que ocorre na região da crista neural, antes da migração celular (antes da 4ª semana de desenvolvimento embrionário) origina malformações arteriovenosas cerebrosfaciais segmentares.<sup>399</sup>

A doença de **Rendu-Osler-Weber** ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tem uma transmissão autossômica dominante. Manifesta-se por telangiectasias mucocutâneas e malformações arteriovenosas que são potencial fonte de morbilidade grave e mortalidade.<sup>400</sup>

As lesões podem afetar a nasofaringe, sistema nervoso central, pulmão, fígado e baço, bem como o sistema gastrointestinal e geniturinário. As epistaxis são a manifestação mais frequente e a hemorragia gastrointestinal também é prevalente.<sup>401-403</sup>

O diagnóstico é clínico e baseado nos critérios de Curaçao, estabelecidos em Junho de 1999. Incluem epistaxis, telangiectasias, lesões viscerais e história familiar. Os 2 genes associados com esta doença são HHT1 ligado a mutações na endoglina e o HHT2 ligado a mutações da ALK1<sup>404</sup>

A síndrome familiar de **malformação capilar-malformação arteriovenosa**, resulta de mutações no gene RASA 1 e associa malformações capilares com malformações arteriovenosas.<sup>242</sup> As famílias afetadas têm múltiplas malformações capilares clinicamente identificadas como máculas pequenas de cor rosa ou castanha, com um halo pálido. Por hábito, um dos membros da família tem uma malformação arteriovenosa.<sup>405,406</sup>

A síndrome de **Cowden** foi descrita em 1963 por Lloyd e Dennis. Tem uma transmissão autossômica dominante que resulta de uma mutação no gene PTEN localizado no cromossoma 10q. Os doentes têm múltiplos hamartomas e neoplasias na pele, mucosas, mama, glândula tireoideia, ossos, sistema nervoso central, olhos, aparelhos geniturinário e gastrointestinal.<sup>407-409</sup>

A síndrome familiar de **Ehlers-Danlos tipo IV** (tipo vascular), resulta de uma mutação do gene COL3A1.<sup>410,411</sup> Os doentes podem ter malformações arteriovenosas e fístulas arteriovenosas. Observa-se ainda dismorfia da face, pele frágil e translúcida com rede vascular. As complicações graves incluem a rotura de vasos e de órgãos internos.<sup>411,412</sup>

### 4.3. Caracterização histológica

#### 4.3.1. Caracterização histológica das malformações linfáticas

As malformações linfáticas microquísticas, são constituídas por vasos linfáticos irregulares, grandes e distorcidos, subepidérmicos que podem afetar a derme reticular. O endotélio dos vasos também é fino e por vezes de difícil visualização.<sup>116</sup> A parede muscular é com frequência fina, embora possa ter vários feixes de músculo de espessura variável e irregularmente orientados. Em alguns vasos linfáticos, observam-se válvulas, separadas por septos fibrosos.<sup>413</sup>

Os vasos contêm linfa, linfócitos, por vezes macrófagos e eritrócitos. Podem encontrar-se fora dos vasos agregados de linfócitos. Dentro do lúmen observam-se raramente elementos tissulares (pequenos nervos ou vasos no interior do lúmen vascular, totalmente circundados por cavidades anormais). Este último fenómeno é mais frequente nas malformações venosas.<sup>414</sup>

Os vasos linfáticos dilatados podem ser superficiais, ocupando e expandindo as papilas dérmicas, que ficam cobertas por uma camada fina de epitélio. Por vezes a epiderme é hiperqueratósica ou tem superfície papilar.<sup>116</sup>

As malformações linfáticas macroquísticas, são compostas por cisternas de vasos linfáticos grandes que comunicam com vasos do tecido subcutâneo. O conteúdo dos vasos tem os mesmos elementos descritos nas malformações linfáticas microquísticas e pode observar-se hemorragia.<sup>116</sup>

#### 4.3.2. Caracterização histológica das malformações venosas

Independentemente da localização, a histologia das malformações venosas é semelhante. São lesões mal delimitadas, com vasos irregulares do tipo venoso com espaços *sieve-like* ou com lúmen aberto que comunica e disseca os tecidos circundantes.<sup>205</sup> Em casos mais raros os vasos estão mais agrupados, formando estruturas nodulares.<sup>116</sup>

Os canais venosos são constituídos por endotélio plano. A parede dos vasos tem espessura e composição variável. A parede vascular pode estar desprovida de músculo e consistir apenas em tecido fibroso. Noutras áreas as paredes têm uma camada fina ou espessa de tecido muscular.<sup>116</sup>

O espaço intravascular pode ser virtual, conter eritrócitos, trombos organizados ou elementos tissulares normais.<sup>205</sup>

A trombose intralesional é frequente e pode estar organizada por lâminas concêntricas de depósitos de colagénio que podem calcificar (flebolito) ou como hiperplasia papilar intravascular de Masson.<sup>116</sup>

#### 4.3.3. Caracterização histológica das malformações capilares

Nas lesões mais recentes, as malformações capilares são constituídas por capilares dilatados localizados na derme reticular superficial. O número de vasos é normal, mas o diâmetro está aumentado.<sup>415</sup>

Nas lesões mais antigas, o número de vasos está aumentado e os vasos dilatados são observados na derme reticular profunda. As paredes por vezes estão mais espessas, tornando-se semelhantes às paredes das vénulas.<sup>415</sup>

Sobre as malformações capilares podem observar-se nódulos vasculares que são constituídos por agregados de múltiplos vasos de paredes finas, com lumina de várias dimensões.

#### **4.3.4. Caracterização histológica das malformações arteriovenosas**

As malformações arteriovenosas são constituídas por vasos sanguíneos de paredes irregularmente espessas, distribuídos aleatoriamente pela derme e outros tecidos envolventes. Pode observar-se comunicações diretas entre artérias e veias designadas de *shunting* arteriovenoso.<sup>416</sup>

O componente capilar pode ter uma estrutura lobular, ou dissecar entre os feixes musculares. Na derme papilar, são observadas múltiplas ramificações de capilares.<sup>417</sup>

#### **4.3.5. Caracterização histológica das malformações glomovenosas**

As malformações glomovenosas são constituídas por vasos grandes e dilatados de parede fina com localização na derme e tecido subcutâneo. São semelhantes e por vezes indistinguíveis dos vasos das malformações venosas. Estão cercados por uma ou mais camadas uniformes de células glómicas. Estas, são cuboides, com núcleo redondo, citoplasma pálido e eosinofílico.<sup>416</sup>

#### **4.3.6. Caracterização histológica do hemangioma hobnail**

O hemangioma hobnail é constituído por espaços vasculares irregulares, dilatados e de paredes finas, na derme papilar, com protusão luminal de células endoteliais proeminentes.<sup>130,266,267</sup>

Na periferia e profundidade da lesão observam-se vasos irregulares, em fenda, com paredes finas, a dissecar os feixes de colagénio da derme. Os depósitos de hemossiderina, bem como o infiltrado inflamatório mononuclear são achados frequentes.<sup>130,266,267</sup>

#### **4.3.7. Caracterização histológica do angioqueratoma**

De uma forma geral os vários tipos de angioqueratomas são semelhantes do ponto de vista histológico. Caracterizam-se pela presença de vasos sanguíneos dilatados com parede fina na derme papilar, compostos por uma camada de células endoteliais. Há alteração da epiderme com hiperqueratose e acantose.<sup>130,270</sup> A presença de lóbulos de capilares na derme profunda e hipoderme deve fazer evocar o diagnóstico de hemangioma verrucoso.<sup>270</sup>



## 5. CARACTERIZAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DAS ANOMALIAS VASCULARES NA INFÂNCIA

O estudo histológico das anomalias vasculares baseia-se na coloração clássica por hematoxilina e eosina. No entanto, algumas destas lesões, requerem um estudo imuno-histoquímico complementar para melhor acuidade e confirmação diagnósticas.

Para o estudo imuno-histoquímico das anomalias vasculares, recorre-se a marcadores de vários tipos agrupados em:

- Transportadores de glicose (GLUT1)
- Marcadores de endoteliais (CD31, CD34, antigénio relacionado com o FVIII e ERG1)
- Marcadores de angiogénese e proliferação vascular (VEGF)
- Marcadores de apoptose (BCL2).
- Marcadores de proliferação celular (Ki-67)
- Marcadores linfáticos (D2-40, Podoplanina, Prox-1)
- Tumor de Wilms 1 (TW1)
- Alfa-actina do músculo liso
- Antígeno nuclear latente do herpes vírus humano tipo 8 (LNA HHV-8)

### 5.1. Transportadores de glicose

O **GLUT1** (transportador de glicose 1) é membro de uma família de pelo menos 6 proteínas transportadoras de glicose estruturalmente relacionadas. É altamente expresso no endotélio dos vasos barreira como o sistema nervoso central, retina, placenta, músculo ciliar e endoneuro. O GLUT1 não está presente nos vasos da pele nem do tecido subcutâneo.<sup>17</sup>

Desde a primeira descrição de North<sup>17</sup> em 2000, o GLUT1, tem sido utilizado no diagnóstico diferencial de alguns tumores vasculares. Este marcador é expresso apenas nos hemangiomas infantis e hemangiomas verrucosos, não havendo expressão nos hemangiomas congénitos<sup>61</sup> bem como noutros tumores vasculares e malformações vasculares.<sup>418</sup>

### 5.2. Marcadores endoteliais

O **CD31** é uma glicoproteína transmembrana de 130-KDa, também designada de PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule 1*). É expresso nas células endoteliais e nas plaquetas. Tem como funções a sinalização e a adesão celular.<sup>419</sup>

Os anticorpos anti-CD31 são utilizados no estudo de tumores vasculares benignos e malignos.<sup>420</sup> Estes anticorpos reagem ainda com plasmócitos, monócitos e megacariócitos. O estudo imuno-histoquímico com o CD31 também é utilizado para avaliar o grau de angiogénese.<sup>421,422</sup>

O **CD34** é uma glicoproteína transmembrana de 110-KDa presente em células endoteliais, células leucémicas e células *stem*.<sup>419</sup> Os anticorpos anti-CD34 também reagem com as células endoteliais de proliferações benignas e malignas. Estes anticorpos são úteis no estudo de tumores vasculares benignos<sup>423</sup> e na caracterização das leucemias. O estudo imuno-histoquímico com o CD34 tem sido utilizado para avaliar o grau de angiogénese.<sup>419</sup>

O CD31 é detetado nas junções intercelulares enquanto o CD34 localiza-se no endotélio dos vasos do hemangioma infantil.<sup>424</sup>

O **antigénio relacionado com o fator VIII** ou fator de von Willebrand Ab-1 é uma glicoproteína multimérica. O fator de von Willebrand é sintetizado por células endoteliais e armazenado nos grânulos de Weibel-Palade.<sup>425</sup> Este fator medeia a adesão das plaquetas às células endoteliais da lesão e serve de transportador e estabilizador do fator de coagulação VIII.<sup>426,427</sup>

Reage especificamente com células endoteliais normais ou reativas e com vasos neoplásicos sanguíneos ou linfáticos. Também reage com o endocárdio, plaquetas e megacariócitos.<sup>428</sup>

Independentemente da sua origem benigna ou maligna, 30% dos tumores vasculares não reagem com este antigénio, por ficar retido na matriz extracelular adjacente.<sup>419</sup>

O **ERG1** é um fator de transcrição da família ETS. Foi recentemente identificado por ter expressão nas células endoteliais, bem como fusões com o gene oncogénico ERG em determinados subtipos de carcinoma prostático, leucemia mieloide e sarcoma de Ewing.<sup>429-431</sup>

Os estudos imuno-histoquímicos demonstraram que a expressão nuclear do ERG é altamente específica na deteção da proteína ERG no endotélio normal (controlo interno), bem como em células endoteliais de hemangiomas infantis, linfangiomas, angiossarcomas, hemangioendotelioma epiteloide e sarcoma de Kaposi.<sup>431</sup>

Entre os tumores do mesênquima não vasculares, apenas os tumores mieloides extramedulares blásticos e raros sarcomas de Ewing mostraram positividade. Entre os tumores epiteliais, apenas 50% dos adenocarcinomas da próstata mostraram positividade focal a difusa para o ERG, sem imunorreatividade na próstata normal. Uma série de outros carcinomas e tumores epiteliais foram ERG negativos.<sup>431</sup>

Atendendo a estas características, o ERG, pode ser considerado um novo marcador endotelial mais específico para células endoteliais, bem como para o endotélio em proliferação nos tumores vasculares benignos e malignos.

### 5.3. Marcadores de angiogénese e proliferação vascular

Durante a embriogénese, o aparelho vascular desenvolve-se a partir de dois processos: vasculogénese e angiogénese. Na vasculogénese, os vasos formam-se a partir de células precursoras, os angioblastos. A angiogénese é o processo de formação de novos vasos a partir de vasos preexistentes.

O equilíbrio nos tecidos é mantido pelo balanço entre proliferação e morte celular. Os fatores de crescimento endotelial participam na indução da angiogénese e têm a função de colocar células quiescentes no ciclo celular.

O **VEGF** é um potente fator angiogénico que medeia a neovascularização fisiológica e patológica, utilizado na pesquisa experimental para estimular a formação de vasos. A sobrevivência da vascularização de células tumorais depende da manutenção do nível de VEGF, sugerindo que a queda provoca involução dos vasos neoformados.<sup>432,433</sup>

### 5.4. Marcadores de apoptose

O mecanismo pelo qual as moléculas atuam na apoptose é complexo e pode ser ativado mediante duas vias: via mitocondrial e via do fator de necrose tumoral.

A família das proteínas BCL2 desempenha um papel central na via mitocondrial, com proteínas que inibem ou a estimulam a apoptose.

O **BCL2** é considerado uma proteína anti apoptose que pode promover o crescimento do hemangioma infantil pela inibição da apoptose do endotélio.<sup>434</sup>

A expressão do BCL2 no hemangioma infantil em fase proliferativa verificou ser maior que no hemangioma infantil em fase de involução.<sup>434,435</sup> Mancini demonstrou que a expressão do BCL2 no hemangioma infantil diminui com a idade da lesão.<sup>28</sup>

### 5.5. Marcadores de proliferação celular

O **Ki-67** é um anticorpo monoclonal, presente em todas as fases ativas do ciclo de proliferação celular, mas ausente na fase quiescente G0. A intensidade da reação é baixa em G1 e aumenta nas fases G2 e M do ciclo celular. É geralmente utilizado para analisar a fração de crescimento das neoplasias.<sup>436</sup>

Mancini estudou 24 hemangiomas infantis e verificou positividade para o Ki-67 em todas as lesões. Comparando o Ki-67 com o BCL2, o primeiro teve maior intensidade nas células endoteliais do que o segundo.<sup>28</sup>

### 5.6. Marcadores linfáticos

O **D2-40** é um anticorpo monoclonal, que se liga à podoplanina humana, uma mucoproteína transmembrana expressa nas células endoteliais linfáticas.<sup>437</sup>

A **podoplanina** é seletivamente expressa no endotélio linfático das malformações linfáticas, sarcoma de Kaposi e angiossarcoma com diferenciação linfática.<sup>438,439</sup> Adicionalmente, os mesoteliomas, hemangioblastomas e os seminomas também mostraram imunorreatividade com a podoplanina.<sup>440-442</sup>

No hemangioma infantil, foi demonstrada ausência de expressão de D2-40 nas células endoteliais dos microvasos, em todas as fases evolutivas do tumor.<sup>443</sup> Esta ausência de expressão também se verificou no granuloma piogénico.<sup>171</sup>

O D2-40 mostrou ser útil na distinção microscópica entre o hemangioendotelioma kaposiforme e o angioma em tufo.<sup>170</sup> No angioma em tufo, a imunorreatividade restringe-se aos vasos dilatados que circundam a lesão, revelando-se ausente nos capilares proliferativos.<sup>170</sup> Por sua vez, Debelenko verificou que a expressão do D2-40 no hemangioendotelioma kaposiforme ocorre nas células fusiformes da periferia dos lóbulos e nos múltiplos vasos linfáticos em torno destes.<sup>171</sup>

Nas malformações linfáticas há expressão dos marcadores imuno-histoquímicos D2-40 e Prox-1.<sup>444</sup>

Numa série de 10 hemangiomas hobnail, o estudo imuno-histoquímico foi positivo para o D2-40 em todas as lesões, sugerindo uma diferenciação linfática para estas lesões.<sup>226</sup>

O **Prox-1** é um fator de transcrição nuclear que tem um papel importante durante o período embrionário da linfogénese e tem mostrado utilidade na distinção entre células endoteliais linfáticas e células endoteliais dos vasos sanguíneos. É um marcador sensível e específico para o endotélio linfático.<sup>445</sup>

Devido à semelhança histológica entre a malformação linfática e a malformação venosa, o estudo imuno-histoquímico é muitas vezes necessário. A podoplanina, o D2-40 e o Prox-1 são expressos no endotélio das malformações linfáticas e dos vasos linfáticos normais.<sup>446-448</sup>

Em contraste, o endotélio das malformações venosas ou arteriovenosas é negativo com os marcadores Prox-1, VEGFR3 e D2-40.<sup>447</sup>

Os anticorpos Prox-1 e VEGFR3 foram descritos como tendo maior sensibilidade que o D2-40 na expressão do endotélio das malformações linfáticas, nomeadamente nos vasos grandes cuja expressão é ausente ou focalmente positiva com este último marcador.<sup>447</sup>

### 5.7. Tumor de Wilms 1

O gene do Tumor de Wilms é um gene supressor tumoral, envolvido no desenvolvimento do Tumor de Wilms. Este gene, codifica um fator de transcrição que tem um papel fulcral no desenvolvimento normal do aparelho geniturinário, embora também desempenhe funções na hematopoiese e angiogénese.<sup>449</sup>

Os angioblastos diferenciam-se a partir de células *stem* da medula óssea, que são caracterizadas pela expressão constitucional dos genes *c-kit* e *TW1* (Tumor de Wilms 1).<sup>450</sup> A expressão do *TW1* é mantida durante a diferenciação das várias células *stem* da medula óssea em células endoteliais.<sup>451</sup> O *TW1* é uma proteína expressa durante a angiogénese e transformação maligna das células endoteliais.<sup>450</sup>

Foi descrita expressão de *TW1* em células neoplásicas de leucemias, tumores da mama, carcinoma de pequenas células do pulmão e carcinoma do aparelho geniturinário.<sup>451-457</sup> A proteína *TW1* foi proposta como alvo molecular na imunoterapia tumoral.<sup>458,459</sup>

Lawley estudou 23 tumores vasculares e 20 malformações vasculares com o *TW1*. No primeiro grupo, a positividade foi demonstrada em 8 de 9 hemangiomas infantis, 2 de 2 granulomas piogénicos, 9 de 9 angiossarcomas, 1 de 1 hemangioendotelioma epiteloide e 1 de 1 hemangioma hobnail. Um único caso de hemangioendotelioma maligno foi negativo para o *TW1*. Por outro lado, todas as malformações mostraram ser negativas para este marcador (2 malformações capilares, 10 malformações venosas e 8 malformações linfáticas).<sup>460</sup>

A utilidade do *TW1* na diferenciação entre tumores e malformações vasculares foi alvo de estudo nesta dissertação e de publicação.<sup>461</sup>

### 5.8. Alfa-actina do músculo liso

A **alfa-actina do músculo liso** é uma proteína expressa precocemente durante a diferenciação das células do músculo liso e em algumas células derivadas da mesoderme.<sup>462</sup>

O anticorpo correspondente identifica as paredes vasculares de músculo liso, as paredes do intestino e o do miométrio. Identifica ainda células mioepiteliais da mama e glândulas salivares. Reage com tumores provenientes do músculo liso e células mioepiteliais.<sup>463,464</sup>

No hemangioma infantil este marcador localiza-se no citoplasma dos pericitos. A alfa-actina do músculo liso mostrou ter um padrão mais intenso e difuso na fase involutiva destes tumores.<sup>23</sup>

A expressão deste marcador também se confirmou nos hemangiomas congênitos a nível dos pericitos e na periferia do lóbulo, sugerindo a presença de um anel de parede vascular de músculo liso.<sup>61</sup>

Nas ilhas glomeroloides ou epitelioides do hemangioendotelioma kaposiforme, observou-se endotélios com grupos de células fusiformes a contornar os vasos, que mostraram ser alfa-actina do músculo liso positivas,<sup>93</sup> bem como nos lóbulos do angioma em tufos.<sup>169</sup>

### **5.9. Antígeno nuclear latente do herpes vírus humano tipo 8**

O herpes vírus humano 8 é o agente causal *major* do sarcoma de Kaposi e tem sido detetado em todas as variantes epidemiológicas deste tumor. Codifica o antígeno nuclear latente que é o produto final do gene orf 73.<sup>465,466</sup>

O HHV-8 pode ser identificado no núcleo das células fusiformes e células endoteliais dos canais vasculares do sarcoma de Kaposi.<sup>467</sup>

O antígeno nuclear latente do herpes vírus humano tipo 8 (LNA HHV-8) é um marcador de todas as variantes do sarcoma de Kaposi, utilizado também no diagnóstico diferencial de outros tumores com características histológicas semelhantes como o hemangioendotelioma kaposiforme, hemangioma de células fusiformes, angiossarcoma de células fusiformes, linfangioendotelioma progressivo e hemangioma hobnail.<sup>465,466</sup> Tem uma sensibilidade de 99% e uma especificidade de 100%.<sup>468,471</sup>

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES  
VASCULARES NA INFÂNCIA

## **6. ESTUDO HISTOPATOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DAS ANOMALIAS VASCULARES NA INFÂNCIA**

### **6.1. Objetivos de estudo**

O objetivo principal do nosso estudo foi:

Diferenciar tumores vasculares benignos de malformações vasculares, com base na imuno-histoquímica com o TW1.

Os objetivos secundários do nosso estudo foram:

Análise das características histopatológicas de 358 anomalias vasculares.

Estudo imuno-histoquímico com marcadores GLUT1 e D2-40.

Caracterizar a fase dos hemangiomas infantis com H&E, marcadores endoteliais (CD31, CD34, antigénio relacionado com o FVIII e ERG1), marcadores de angiogénese e proliferação vascular (VEGF), marcadores de apoptose (BCL2), marcadores de proliferação celular (Ki-67) e alfa-actina de músculo liso.

Reclassificar algumas anomalias vasculares.

Avaliar a prevalência dos tumores vasculares e malformações vasculares excisadas/biopsiadas em crianças, no Hospital Universitário Infantil Niño Jesús em Madrid, no período compreendido entre Junho de 1999 e Junho de 2009.

### **6.2. Material e Métodos**

Revimos 358 anomalias vasculares, do ponto vista histológico, diagnosticadas no Hospital Universitário Niño Jesús em Madrid (N=291), Espanha e no Laboratório *Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor* em Friedrichshafen (N=67), Alemanha; e do ponto de vista imuno-histoquímico de um subgrupo de 232 anomalias vasculares.

O material utilizado constou das lâminas histológicas coradas por hematoxilina e eosina (H&E), das respetivas requisições de pedido do estudo diagnóstico histopatológico, assim como dos blocos de parafina existentes em arquivo, que serviram para obtenção de novos cortes para realização de estudo imuno-histoquímico.

As peças foram fixadas, imediatamente após a sua excisão, em formol tamponado a 4%. O processamento pelo método histológico de rotina consistiu na desidratação (por passagens sucessivas de álcoois a diferentes concentrações), clarificação com xilol e infiltração por parafina. Após o processamento, os fragmentos de pele a estudar, foram incluídos em parafina que solidificou por arrefecimento, resultando um bloco com fragmento identificado.

Cada bloco foi montado num micrótomo e seccionado com cortes com espessuras entre 4 e 6 µm. Os fragmentos de tecido cortado foram colocados em lâmina de vidro e secos em estufa, para remoção de toda a água e parafina presentes. Por fim, os cortes foram corados por H&E, colocados em meio de montagem e cobertos com lamela para observação por microscopia ótica.

### TISSUE-MICROARRAYS

No estudo dos tumores vasculares, foi utilizada a técnica de *tissue-microarrays* pela representatividade eficiente através da utilização de diferentes áreas dos tumores e distintos níveis de corte; repetição das análises; estudo de grande número de análises simultaneamente; economia de tempo, custos e uniformização das reações.<sup>472-475</sup>

O arranjo em matriz de amostras teciduais ou *tissue-microarray*, é uma técnica que foi descrita em 1998 por Kononen<sup>475</sup> com ampla aceitação geral. Trata-se da construção de um bloco de parafina contendo fragmentos cilíndricos de amostras teciduais ou tumorais obtidos de dezenas ou centenas de blocos de parafina originais. Os cilindros são dispostos no bloco recetor seguindo uma ordem predeterminada.

Procedeu-se à marcação com uma caneta de tinta permanente na lâmina original de H&E, da área ou áreas a serem representadas no *tissue-microarray*. O processo semelhante foi feito no bloco de parafina.

Uma vez confeccionado o bloco recetor, procedeu-se de forma semelhante com os blocos de tecido habituais. Os cortes foram feitos com um micrótomo manual, aplicados em lâmina para serem posteriormente desparafinados e corados com H&E e imuno-histoquímica.

Procedeu-se à observação de todas as lâminas coradas por H&E e ao registo e análise das variáveis histológicas:

- Padrão
- Tipo de vasos
- Parede vascular
- Interstício

#### **Imuno-histoquímica:**

Devido à extensão da série, com a necessidade de obtenção de novos cortes e ao elevado custo dos reagentes para a realização do estudo imuno-histoquímico prospetivo, selecionámos os reagentes consoante as anomalias vasculares, diagnosticadas por H&E.

#### 1. Tumores vasculares

Hemangioma infantil, hemangiomas congénitos, granuloma piogénico, angioma em tufos:

- TW1
- GLUT1
- D2-40
- CD31
- CD34
- VEGF
- Antigénio relacionado com o FVIII
- BCL2
- alfa-actina de músculo liso
- Ki-67

Hemangioendotelioma kaposiforme:

- TW1
- GLUT1



- D2-40
- CD31
- CD34
- alfa-actina de músculo liso

Hemangioma verrucoso:

- TW1
- GLUT1
- D2-40
- CD31
- CD34

Hemangioma microvenular:

- TW1
- GLUT1
- D2-40

## 2. Malformações vasculares

Malformações linfáticas, malformações capilares, malformações venosas, malformações glomovenosas, malformações mistas e malformações arteriovenosas:

- TW1
- GLUT1
- D2-40

Hemangioma *hobnail*:

- TW1
- GLUT1
- D2-40
- Ki-67
- LNA HHV-8

Angioqueratomas:

- TW1
- GLUT1
- D2-40
- Podoplanina
- Prox-1
- ERG1

Foram efetuados controles positivos externos para cada um dos marcadores utilizados e observados os controles internos como teste de qualidade de marcação.

Como controle negativo foi utilizada a técnica de substituição do anticorpo primário por soro animal não imune, diluído na mesma concentração do anticorpo primário.

Todos los cortes foram submetidos a recuperação antigénica por calor, utilizando o sistema automático PT-Link (Dako). As preparações foram submersas em distintas soluções de recuperação (pH alto e pH baixo, Dako), consoante o caso (Quadro 2).

**Quadro 2** - Características dos anticorpos usados no estudo imuno-histoquímico.

Anticorpo	Clone	Fonte	Companhia	Diluição	Recuperação Antigénica
TW1	6F-H2	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
GLUT1	SPM 498	Rato	Lab Vision California/USA	1:50	pH alto
D2-40	D2-40	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
VEGF	VG1	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
CD31	JC70A	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
CD34	QBEnd 10	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
FVIII	F8/86	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH baixo
Alfa-actina músculo liso	1A4	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
Podoplanina	D2-40	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
Prox-1	5G10	Rato	RELIAttech, Wolfenbüttel/Alemanha	1:200	pH alto
BCL2	Oncoproteína 124	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH alto
Ki-67	MIB-1	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	Pré diluído	pH baixo
LNA HHV-8	13B10	Rato	Novocastra, Inglaterra/Reino Unido	1:30	pH alto
ERG1	50/F06	Rato	Dako, Glostrup/Dinamarca	1:2000	pH alto

A expressão dos vários marcadores foi avaliada nas amostras incluídas em parafina. A coloração imuno-histoquímica foi realizada num aparelho de imuno-coloração automática (DakoAutostainer, Dako, Dinamarca) com o sistema de visualização EnVision® (DakoREAL, Dinamarca) em que o anticorpo secundário está acoplado a um polímero unido a moléculas de peroxidase.

A atividade da peroxidase endógena, foi bloqueada com peróxido de hidrogénio a 5% em metanol durante 10 minutos à temperatura ambiente, em cortes desparafinados de 4µ.

Realizou-se a recuperação antigénica mediante digestão enzimática com tripsina para os cortes corados com GLUT-1 e mediante um aquecimento em micro-ondas a 700 W durante 10 minutos em solução de EDTA para os cortes corados com Tumor de Wilms 1. O bloqueio foi feito com anticorpo de coelho.

O tecido incubado durante 30 minutos à temperatura ambiente com o anticorpo primário foi posteriormente lavado com tampão. Utilizaram-se os reagentes do sistema EnVision®. Lavaram-se duas vezes com o tampão e trataram-se com uma solução que contém

hidrocloridrato de diaminobenzidina a 0,05% e peróxido de hidrogénio a 0,1% com TBS a pH 7,4 e a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Foram em seguida lavados com água destilada durante 2 minutos e corados com hematoxilina modificada de Harris. Secaram-se e montaram-se para observação microscópica.

Nos cortes sujeitos à técnica imuno-histoquímica procedeu-se à avaliação semiquantitativa da intensidade da marcação que foi registada em 3 graus: - (marcação negativa); + focal (positivo focal) e + (positivo).

Negativo: quando a marcação das células da anomalia vascular era igual ou inferior a 5% do seu total, considerada marcação negativa para esse marcador.

Positivo focal: quando a marcação das células correspondia a mais de 5% do seu total e menos de 50%, considerada positividade focal.

Positivo: quando a marcação das células representam 50% ou mais do total.

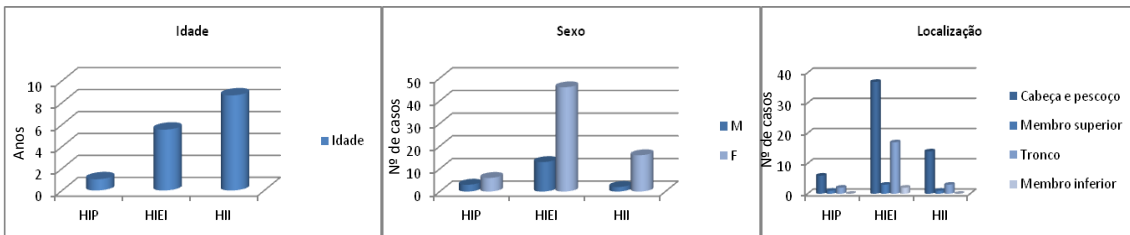
### 6.3. Resultados

#### 6.3.1. Resultados clínicos

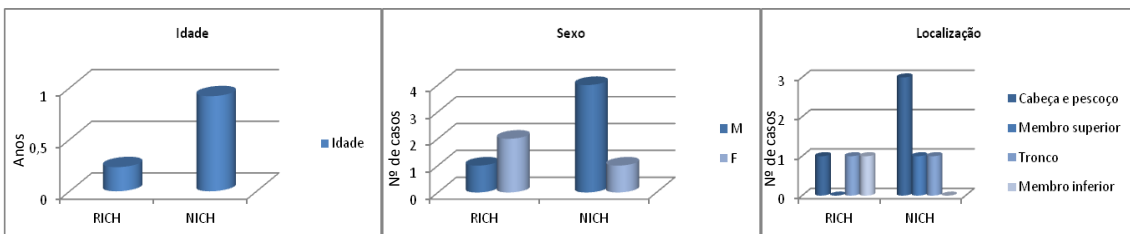
Os dados clínicos relativamente à idade, sexo e localização, foram obtidos a partir das requisições que acompanham as biopsias ou peças de excisão, e estão resumidos nos gráficos que se seguem (gráfico 1 a 45):

#### TUMORES VASCULARES

**Gráfico 1** - Hemangioma infantil (idade). **Gráfico 2** - Hemangioma infantil (sexo). **Gráfico 3** - Hemangioma infantil (localização).



**Gráfico 4** - Hemangiomas congénitos RICH e NICH (idade). **Gráfico 5** - Hemangiomas congénitos RICH e NICH (sexo). **Gráfico 6** - Hemangiomas congénitos RICH e NICH (localização).

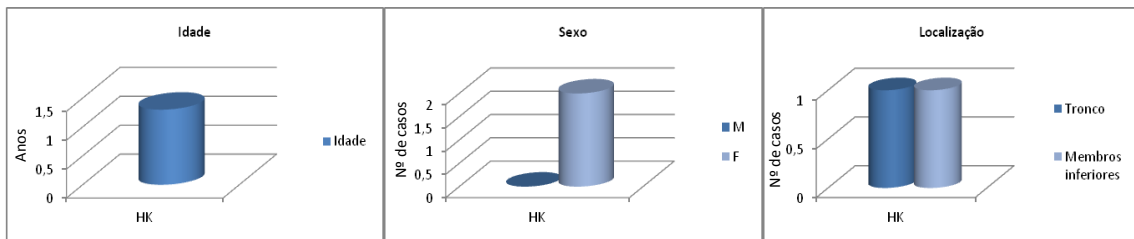


ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

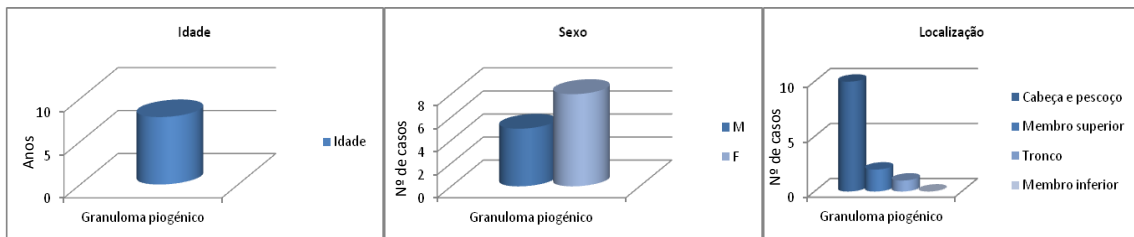
**Gráfico 7** - Angioma em tufos (idade). **Gráfico 8** - Angioma em tufos (sexo). **Gráfico 9** - Angioma em tufos (localização).



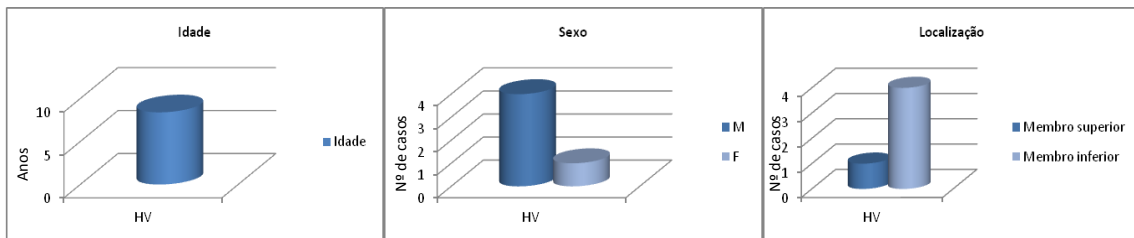
**Gráfico 10** - Hemangioendotelioma kaposiforme (idade). **Gráfico 11** - Hemangioendotelioma kaposiforme (sexo). **Gráfico 12** - Hemangioendotelioma kaposiforme (localização).



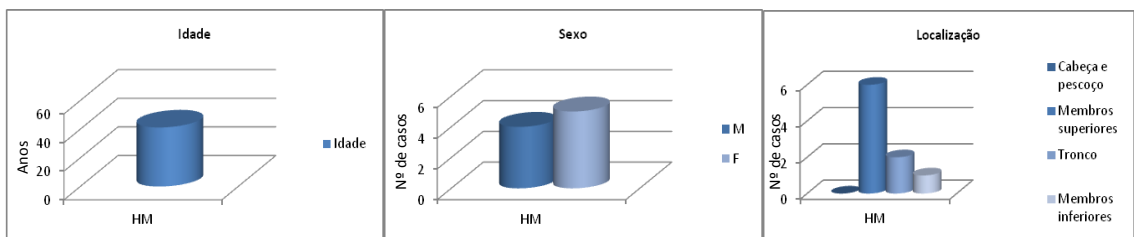
**Gráfico 13** - Granuloma piogénico (idade). **Gráfico 14** - Granuloma piogénico (sexo). **Gráfico 15** - Granuloma piogénico (localização).



**Gráfico 16** - Hemangioma verrucoso (idade). **Gráfico 17** - Hemangioma verrucoso (sexo). **Gráfico 18** - Hemangioma verrucoso (localização).

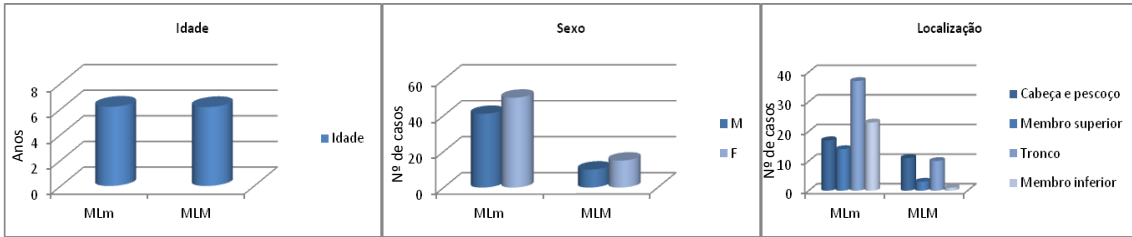


**Gráfico 19** - Hemangioma microvenular (idade). **Gráfico 20** - Hemangioma microvenular (sexo). **Gráfico 21** - Hemangioma microvenular (localização).

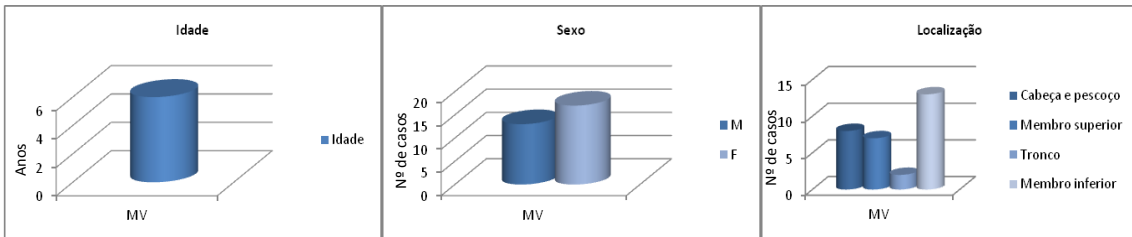


MALFORMAÇÕES VASCULARES

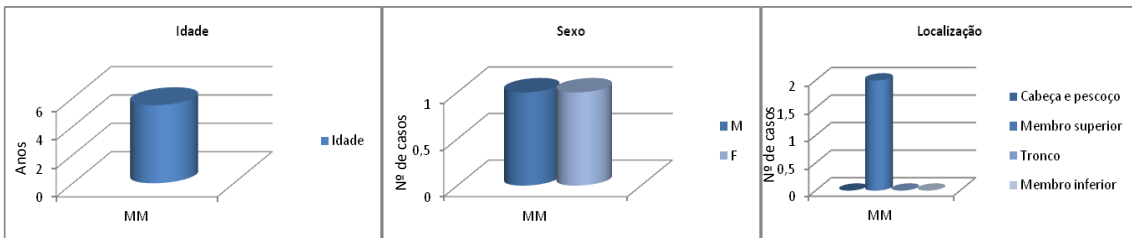
**Gráfico 22** - Malformação linfática (idade). **Gráfico 23** - Malformação linfática (sexo). **Gráfico 24** - Malformação linfática (localização).



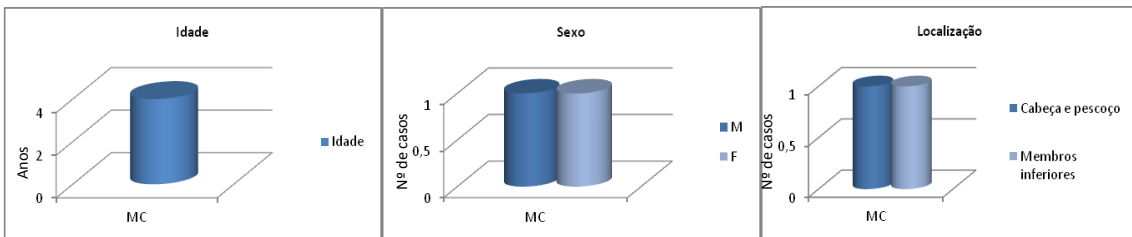
**Gráfico 25** - Malformação venosa (idade). **Gráfico 26** - Malformação venosa (sexo). **Gráfico 27** - Malformação venosa (localização).



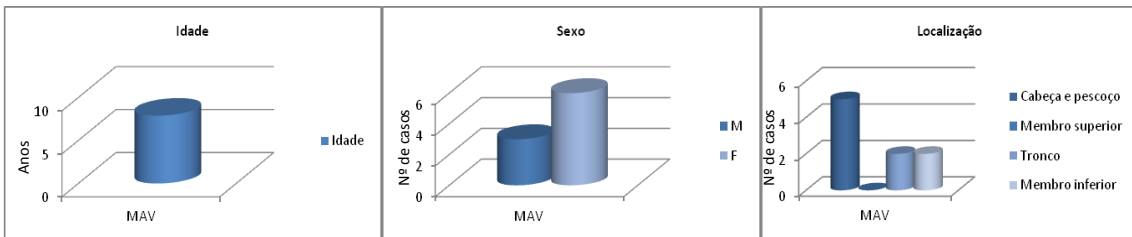
**Gráfico 28** - Malformação mista (idade). **Gráfico 29** - Malformação mista (sexo). **Gráfico 30** - Malformação mista (localização).



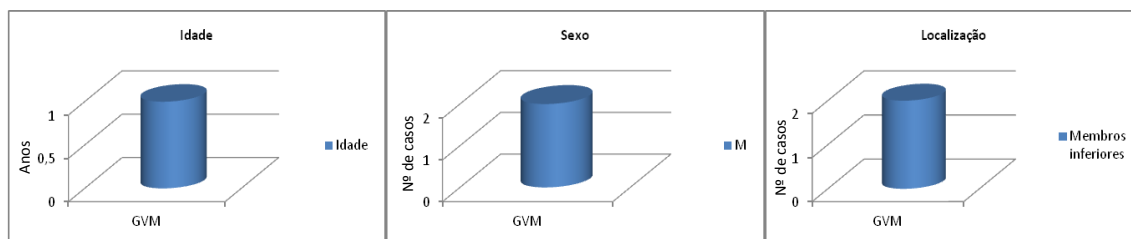
**Gráfico 31** - Malformação capilar (idade). **Gráfico 32** - Malformação capilar (sexo). **Gráfico 33** - Malformação capilar (localização).



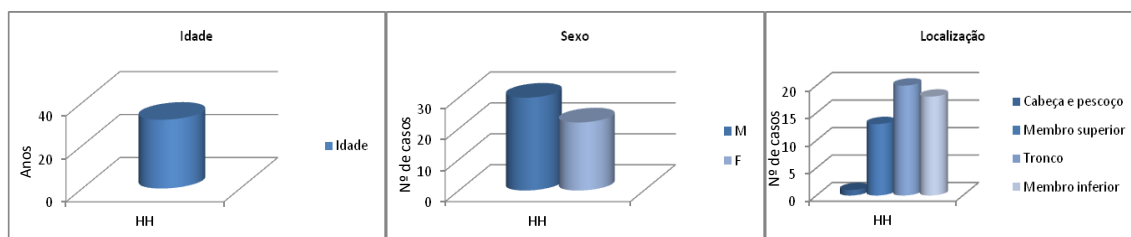
**Gráfico 34** - Malformação arteriovenosa (idade). **Gráfico 35** - Malformação arteriovenosa (sexo). **Gráfico 36** - Malformação arteriovenosa (localização).



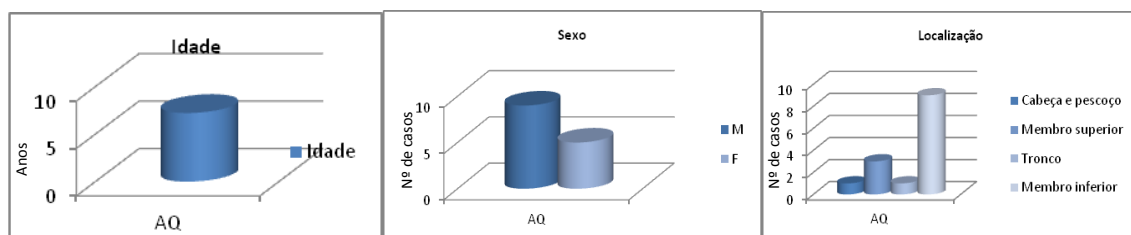
**Gráfico 37-** Malformação glomovenosa (idade). **Gráfico 38** - Malformação glomovenosa (sexo). **Gráfico 39** - Malformação glomovenosa (localização).



**Gráfico 40** - Hemangioma hobnail (idade). **Gráfico 41** - Hemangioma hobnail (sexo). **Gráfico 42** - Hemangioma hobnail (localização).



**Gráfico 43** - Angioqueratoma (idade). **Gráfico 44** - Angioqueratoma (sexo). **Gráfico 45** - Angioqueratoma (localização).



### 6.3.2. Resultados histopatológicos

Todos os resultados histopatológicos são apresentados em valores totais.

#### A - Características histológicas do hemangioma infantil:

O hemangioma infantil na fase proliferativa é constituído por células endoteliais que formam cordões sólidos e organizam-se em lóbulos de capilares com tamanho variável. As células endoteliais são proeminentes e com a evolução da lesão, tornam-se achatadas originando vasos de maior calibre com paredes finas constituídas por pericitos. O interstício é desprovido de particularidades e posteriormente adquire uma quantidade variável de fibrose, tecido adiposo ou tecido fibroadiposo.

**Tabela 1** - Características histológicas do hemangioma infantil (fase proliferativa).

Hemangioma infantil (N= 9)	Padrão	Tipo de vasos	Hialinização da parede vascular	Interstício
	9 Lobular	9 Capilar	7 Sem hialinização 1 Difusa 1 Focal	9 Normal

No hemangioma infantil em fase proliferativa observou-se um padrão constituído por lóbulos sólidos de capilares com células endoteliais proeminentes e pericitos, misturados com mastócitos.

Não observámos cápsula ou fibrose a delimitar os lóbulos. No interior dos lóbulos identificámos artérias de nutrição. As lesões tinham uma localização cutânea ou subcutânea. Num dos casos havia ulceração.

Na parede vascular observámos hialinização (difusa e focal) em 2 lesões.

A invasão perineural identificou-se em 3 casos.

No interstício que separava os lóbulos bem definidos, o tecido conjuntivo era desprovido de particularidades em todos os casos.

**Tabela 2** - Características histológicas do hemangioma infantil (fase de involução).

<i>Hemangioma infantil (N=59)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	41 Lobular	59 Capilar	39 Sem hialinização	23 Fibrose
	18 Difuso		10 Difusa	31 Fibroadiposo
			10 Focal	5 Adiposo

Na fase de involução, observou-se um padrão constituído por lóbulos de capilares em 41 casos e um padrão difuso em 18 casos. Ocorreu diminuição do número de capilares, e os lumina vasculares tornaram-se mais evidentes comparativamente com o hemangioma infantil em fase proliferativa. Não obstante, ainda persistiam lóbulos com características semelhantes às descritas na fase proliferativa.

Na parede vascular observámos hialinização difusa em 10 lesões e focal em 10 lesões. O endotélio vascular do hemangioma infantil em fase de involução era mais plano que na fase proliferativa.

A separar os vasos e os lóbulos existia tecido fibroadiposo em 31 casos, fibrose em 23 casos e tecido adiposo em 5 casos. Em algumas lesões, os vasos de nutrição e de drenagem nos septos persistiram.

**Tabela 3** - Características histológicas do hemangioma infantil (fase involuída).

<i>Hemangioma infantil (N= 18)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	7 Lobular	18 Capilar	9 Sem hialinização	8 Fibrose
	11 Difuso		6 Difusa	9 Fibroadiposo
			3 Focal	1 Adiposo

Na fase involuída, observámos um padrão de predomínio difuso.

Na parede vascular não observámos hialinização em 9 lesões.

No local previamente ocupado por lóbulos tumorais e septos, observámos tecido fibroadiposo, fibrose e tecido adiposo.

**B - Características histológicas dos hemangiomas congênitos:**

**Tabela 4** - Características histológicas dos hemangiomas congênitos rapidamente involutivos (RICH).

<i>RICH (N=3)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	3 Lobular	3 Capilar	2 Difusa 1 Sem hialinização	3 Fibrose interlobular

Nos hemangiomas congênitos RICH observámos lóbulos pequenos e grandes, localizados na derme e tecido subcutâneo, separados por fibrose densa. Os lóbulos eram constituídos por capilares com células endoteliais com proeminência ligeira.

A parede vascular, constituída por pericitos, mostrava-se hialinizada em 2 casos. Os vasos extra lobulares eram grandes e anormais.

Em 2 casos, observámos involução central, caracterizada pela perda de lobularidade, fibrose e presença de canais de drenagem grandes e anormais.

**Tabela 5** - Características histológicas dos hemangiomas congênitos não involutivos (NICH).

<i>NICH (N=5)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	5 Lobular	2 Capilar 3 Capilar+ Malformativo	4 Sem hialinização 1 Focal	5 Fibrose interlobular

Nos 5 NICH, observámos um padrão lobular, constituído por capilares com paredes finas. Os lóbulos estavam separados por feixes de tecido fibroso denso, com atrofia da epiderme e perda focal de anexos. Identificámos fibrose intralobular marcada no NICH em contraste com ausência de fibrose nesta localização no hemangioma infantil.

As células endoteliais eram proeminentes e formavam capilares com pequenos lumina, rodeados de pericitos. Observámos pequenas artérias a comunicar com os vasos dos lóbulos ou com veias extralobulares anormais. Num dos casos, além de pericitos, identificámos hialinização focal na parede vascular.

Entre os lóbulos tumorais, havia vasos com parede fina, consistentes com veias ou linfáticos, que por vezes adquiriam grandes dimensões. Evidenciavam-se pequenas artérias de nutrição, mas sem contiguidade com os lóbulos.

**C - Características histológicas do angioma em tufos:**

**Tabela 6** - Características histológicas do angioma em tufos.

<i>Angioma em tufos (N=8)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	8 Lobular ( <i>tufos</i> )	8 Capilar	8 Sem hialinização	3 Fibrose interlobular 5 Normal



Observámos um padrão lobular em tufo ao longo da derme superficial e profunda em todas as lesões. Estes lóbulos, constituídos por vasos capilares densos formavam nódulos redondos, pequenos e múltiplos. Nos vasos identificámos células endoteliais e pericitos.

A contornar os lóbulos, observámos vasos dilatados de parede fina que correspondiam a vasos linfáticos e formavam uma meia-lua. O interstício era constituído por tecido sem particularidades ou com fibrose.

#### D - Características histológicas do hemangioendelioma kaposiforme:

**Tabela 7** - Características histológicas do hemangioendelioma kaposiforme.

<i>Hemangioendelioma Kaposiforme (N=2)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	2 Lobular	2 Capilar	2 Sem hialinização	2 Fibrose interlobular

Observámos um padrão com lóbulos mal delimitados, constituídos por feixes de células fusiformes com citoplasma eosinofílico, que formavam fendas luminais com eritrócitos. Nos lóbulos identificámos células epitelioides rodeadas de células fusiformes.

Na margem da lesão, as células fusiformes estavam encapsuladas em fibrose densa. Nos 2 casos estudados, observámos vasos linfáticos dilatados proeminentes a contornar os lóbulos tumorais.

#### E - Características histológicas do granuloma piogénico:

**Tabela 8** - Características histológicas do granuloma piogénico.

<i>Granuloma piogénico(N=13)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	13 Lobular	13 Capilar	13 Sem hialinização	8 Fibrose 2 Edema 3 Fibrose e edema

Os 13 granulomas piogénicos tinham um componente exofítico com padrão de lóbulos proliferativos, constituídos por capilares que consistiam em células endoteliais e pericitos. Os lóbulos estavam envolvidos por um estroma com fibrose e/ou edema em todas as lesões. Identificámos trombose superficial (2 lesões), ulceração (5 lesões) e inflamação (7 lesões). O infiltrado inflamatório era constituído por linfócitos, plasmócitos e neutrófilos nas lesões com ulceração.

#### F - Características histológicas do hemangioma verrucoso:

**Tabela 9** - Características histológicas do hemangioma verrucoso.

<i>Hemangioma verrucoso (N=5)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Hiperqueratose</i>	<i>Papilomatose</i>	<i>Vasos anormais (derme)</i>
	2 Difuso 3 Difuso e lobular	5	5	5

<i>Hemangioma verrucoso (N=5)</i>	<i>Vasos anormais (tecido subcutâneo)</i>	<i>Membranas multilaminadas</i>	<i>Hemossiderina</i>	<i>Células inflamatórias</i>
	5	2	0	5

<i>Hemangioma verrucoso (N=5)</i>	<i>Crosta purulenta</i>	<i>Trombos intravasculares</i>
	5	5

Nos 5 hemangiomas verrucosos identificou-se um padrão difuso em todas as lesões e adicionalmente um padrão lobular na profundidade em 3 casos.

Em superfície observámos hiperqueratose, papilomatose, paraqueratose, vasos subepidérmicos dilatados e crosta purulenta em todas as lesões. Os vasos localizados na derme eram anormais e estendiam-se até ao tecido celular subcutâneo.

Em 2 casos identificámos membranas multilaminadas, em 5 casos detetámos trombos intravasculares.

Não identificámos hemossiderina ou extravasamento de eritrócitos.

O infiltrado inflamatório era constituído por linfócitos.

#### **G - Características histológicas do hemangioma microvenular:**

**Tabela 10** - Características histológicas do hemangioma microvenular.

<i>Hemangioma microvenular (N=9)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Hialinização da parede vascular</i>	<i>Interstício</i>
	9 Difuso	9 Capilar	9 Sem hialinização	9 Fibrose

No grupo dos hemangiomas microvenulares observámos um padrão difuso, composto por uma proliferação irregular e mal definida de vasos com paredes finas a envolver a derme papilar e reticular. Os lumina eram pequenos ou colapsados com poucos eritrócitos no seu interior.

As células endoteliais possuíam características morfológicas normais ou eram proeminentes e desprovidas de atipia.

Identificámos fibrose em todas as lesões a nível do interstício. Apesar da ausência de inflamação observou-se um pequeno número de linfócitos.

**H - Características histológicas das malformações linfáticas:****Tabela 11** - Características histológicas das malformações linfáticas.

<i>Malformações linfáticas microquísticas (N=91)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular muscular</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	36 Difuso superficial	91 Microvascular	45 Sim 46 Não	8 Sem conteúdo 55 Eritrócitos
	51 Difuso profundo			52 Linfa
	4 Lobular			54 Linfócitos 31 Macrófagos

<i>Malformações linfáticas macroquísticas (N=25)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular muscular</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	2 Difuso superficial	25 Macrovascular	23 Sim 2 Não	3 Sem conteúdo 15 Eritrócitos
	11 Difuso profundo			12 Linfa
	2 Lobular			14 Linfócitos
	10 Quístico			10 Macrófagos

Nas malformações linfáticas microquísticas, o padrão foi difuso superficial (a envolver a derme superficial) em 36 casos, difuso profundo (a envolver a derme profunda) em 51 casos e lobular em 4 casos. Não identificámos padrão quístico.

Observámos vasos com dimensões variáveis, embora predominassem os de pequeno diâmetro. Os vasos eram circundados por células endoteliais planas, que em áreas adquiriam morfologia cuboide. Os vasos maiores caracterizavam-se por parede espessa, com células musculares, identificada em 45 casos. O estroma continha linfócitos com localização perivascular.

Observámos glóbulos vermelhos no interior dos vasos em 55 casos, linfa em 52 casos, linfócitos em 54 casos e macrófagos em 31 casos.

Analisando as malformações linfáticas macroquísticas, o padrão foi difuso superficial em 2 casos, difuso profundo em 11 casos, lobular em 2 casos e quístico em 10 casos.

Observámos vasos de dimensões variáveis, com predomínio de grandes vasos nos 25 casos. Os vasos maiores eram constituídos por uma parede espessa com células musculares. No estroma distinguam-se linfócitos, com localização perivascular.

Identificámos eritrócitos no interior dos vasos em 15 casos, linfa em 12 casos, linfócitos em 14 casos e macrófagos em 10 casos. Em 3 casos o lúmen vascular era oticamente vazio.

**I - Características histológicas das malformações venosas:**

**Tabela 12** - Características histológicas das malformações venosas.

<i>Malformações venosas (N=30)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	29 Difuso 1 Lobular	5 Microvascular 25 Cavernoso	11 Músculo fino 10 Músculo grosso	3 Sem conteúdo 27 Eritrócitos 21 Trombos 19 Elementos tissulares

Nas malformações venosas, o padrão foi difuso em 29 casos e lobular em 1 caso.

Os vasos eram anormais com dimensões variáveis, com predomínio cavernoso em 25 casos e predomínio microvascular em 5 casos.

A parede vascular em 9 casos era desprovida de músculo e consistia em tecido fibroso. Observámos parede vascular irregular constituída por camada fina de células musculares em 11 casos e uma camada espessa de células musculares em 10 casos.

Em 3 casos não identificámos conteúdo intravascular. Nas restantes malformações observámos no lúmen eritrócitos em 27 casos, trombos em 21 casos e elementos tissulares (pequenos nervos ou vasos no interior do lúmen vascular, totalmente circundados por cavidades anormais) em 19 casos.

**J - Características histológicas das malformações capilares:**

**Tabela 13** - Características histológicas das malformações capilares.

<i>Malformações capilares (N=2)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	2 Difuso	2 Microvascular	2 Músculo fino	2 Sem conteúdo

Nas malformações capilares (mancha vinho do Porto) o padrão foi difuso com vasos de tipo microvascular. Os capilares dilatados localizavam-se na parte superior da derme. O número de capilares era normal, mas tinham um diâmetro aumentado e uma parede vascular constituída por camada muscular fina. Não observámos vasos de tipo linfático.

**K - Características histológicas das malformações arteriovenosas:**

**Tabela 14** - Características histológicas das malformações arteriovenosas.

<i>Malformações arteriovenosas (N=9)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	9 Difuso	1 Capilar 1 Arteriovenoso 7 Capilar e arteriovenoso	1 Músculo fino 8 Músculo grosso	8 Eritrócitos 1 Sem conteúdo

Nas 9 malformações arteriovenosas observámos um padrão difuso constituído por artérias grandes e tortuosas; veias de parede espessa; vasos grandes de parede fina e ainda pequenos vasos que correspondiam a capilares.

À exceção da malformação arteriovenosa com predomínio de vasos capilares, todos os outros casos observados eram compostos por vasos de parede muscular espessa, com várias camadas musculares.

Numa das lesões, observámos células inflamatórias no espaço intersticial. A maioria das malformações arteriovenosas continha eritrócitos intravasculares.

#### L - Características histológicas das malformações glomovenosas:

**Tabela 15** - Características histológicas das malformações glomovenosas.

<i>Malformações glomovenosas (N=2)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	2 Difuso	2 Macrovascular	2 Células glómicas	2 Eritrócitos

À semelhança das malformações venosas, nas malformações glomovenosas observámos um padrão difuso constituído por vasos grandes e dilatados.

Na parede vascular identificámos uma ou mais camadas uniformes de células cuboides, com núcleo redondo, citoplasma pálido e eosinofílico que correspondiam a células glómicas.

Nos 2 casos avaliados o lúmen vascular continha eritrócitos.

#### M - Características histológicas das malformações mistas:

**Tabela 16** - Características histológicas das malformações mistas.

<i>Malformações mistas (N=2)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular</i>	<i>Vasos linfáticos</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	2 Difuso	2 Microvascular e macrovascular	2 Músculo grosso e fino	2 Sim	2 Eritrócitos e Linfócitos

Nas 2 malformações mistas estudadas o padrão foi difuso.

Observámos vasos de tipo microvascular (vasos de pequeno diâmetro) correspondentes a vasos linfáticos e vasos de tipo macrovascular (vasos de maior calibre) correspondentes a veias.

Identificámos na parede vascular de ambas as lesões camadas musculares espessas, nos vasos de maior calibre.

No interior das veias observámos eritrócitos e no interior dos vasos linfáticos observámos linfócitos.

**N - Características histológicas dos hemangiomas hobnail:**

**Tabela 17-** Características histológicas dos hemangiomas hobnail.

<i>Hemangiomas hobnail (N=52)</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Vasos linfáticos</i>	<i>Células endoteliais proeminentes</i>	<i>Interstício</i>
	52 Difuso	42 Ectasiados 10 Em fenda	52	45	36 Hemossiderina e eritrócitos

A maioria das lesões de hemangiomas hobnail era mal delimitada e envolvia a derme.

Das 52 lesões estudadas, 42 tinham espaços vasculares ectasiados, irregulares e de parede fina, ao nível da derme papilar. Nas restantes 10 lesões observámos espaços vasculares irregulares em fenda, contornados por células endoteliais, ao nível da derme, dissecando os feixes de colagénio.

Em 45 casos, observámos células endoteliais proeminentes a contornar os vasos superficiais.

A presença de infiltrado inflamatório linfocitário foi evidente em 40 lesões. Em alguns casos foram adicionalmente observados plasmócitos. O infiltrado era maioritariamente intersticial, mais evidente em torno dos vasos da lesão.

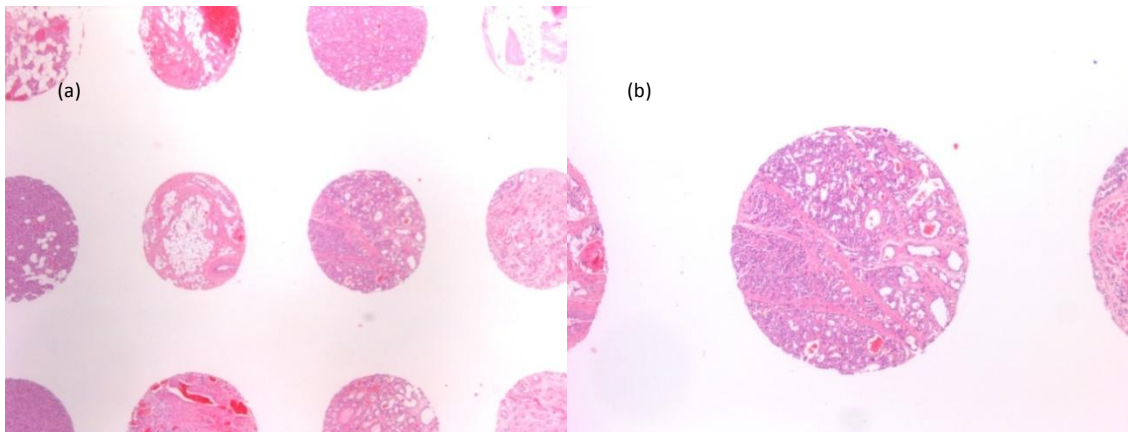
Em 36 lesões, observámos depósitos de hemossiderina e eritrócitos extravasados em quantidades variáveis, ao nível da derme. O sinal de promontório (fendas vasculares de parede fina a envolver vasos preexistentes) identificou-se em 12 casos.

**O - Características histológicas dos angioqueratomas:**

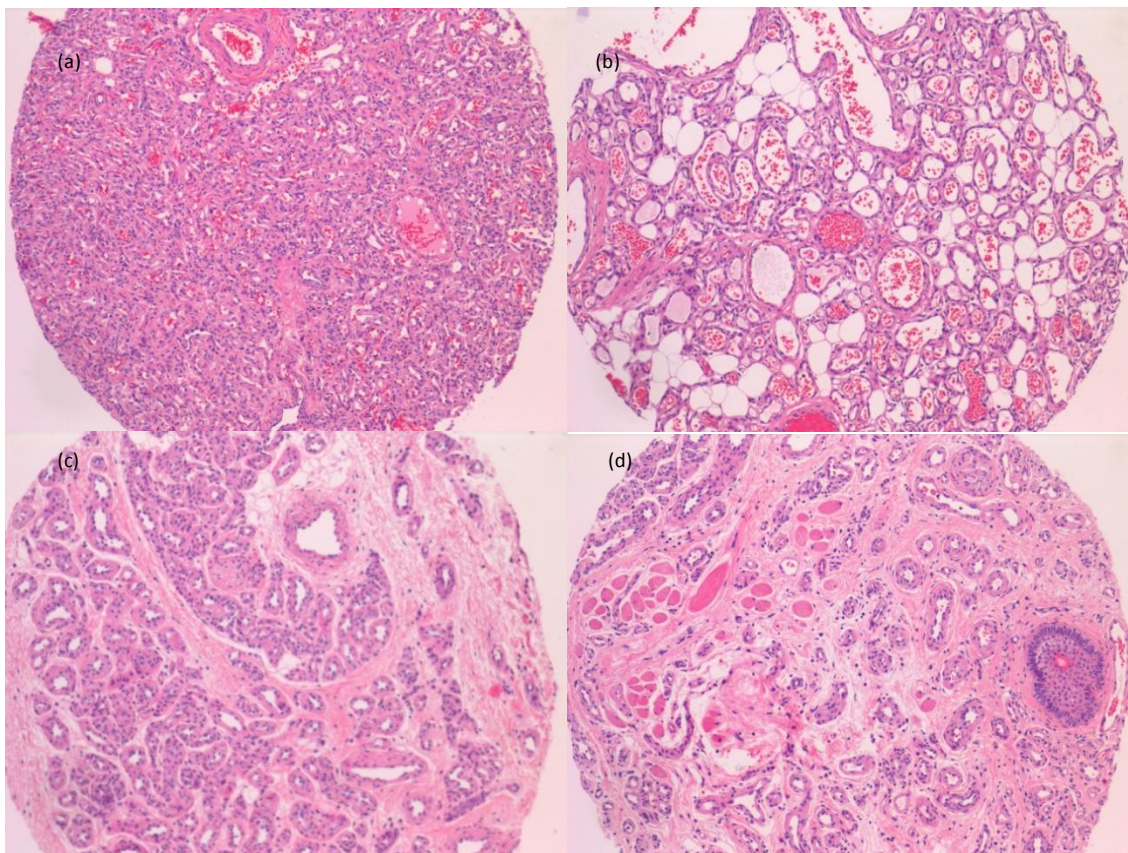
**Tabela 18 -** Características histológicas dos angioqueratomas

<i>Angio queratomas (N=14)</i>	<i>Superfície</i>	<i>Padrão</i>	<i>Tipo de vasos</i>	<i>Parede vascular</i>	<i>Vasos linfáticos</i>	<i>Conteúdo vascular</i>
	14 Hiperqueratose	14 Difuso	14 Microvascular	14 Músculo fino	14 Sim	8 Eritrócitos 6 Sem conteúdo

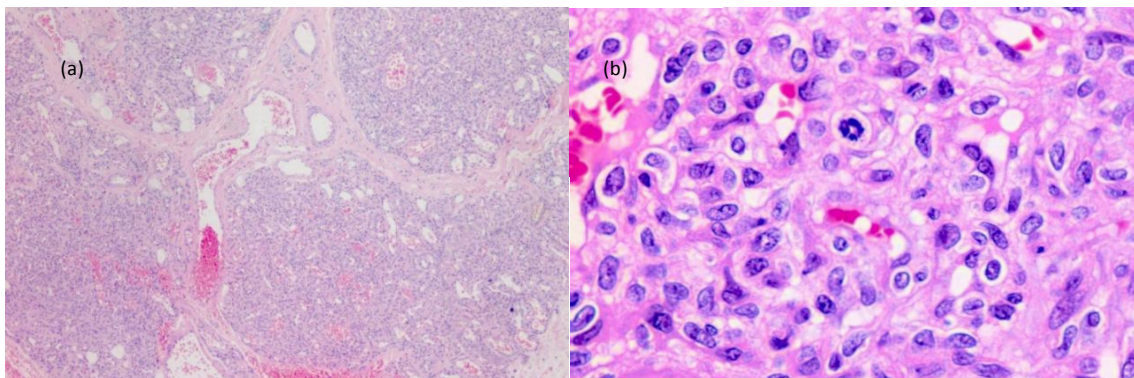
Em todos os angioqueratomas observámos hiperqueratose compacta, papilomatose e acantose irregular na epiderme. Os vasos capilares localizavam-se na derme papilar e ocasionalmente na derme reticular, mostravam-se dilatados e eram compostos por uma parede fina de células musculares.



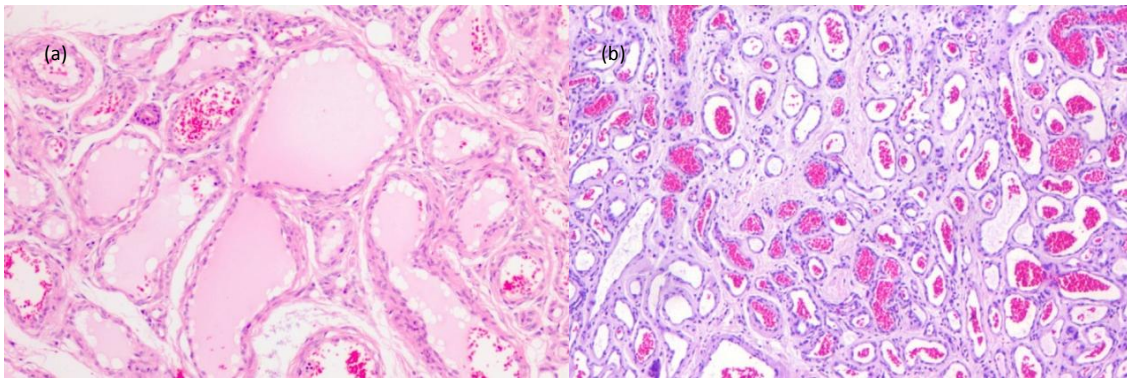
**Figura 83** - Tissue arrays de tumores vasculares: a) (H&E, x4); b) (H&E, x10).



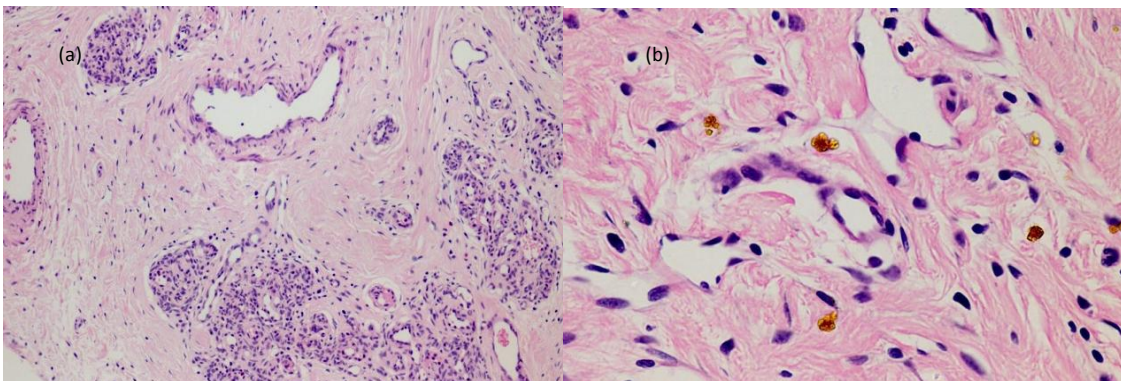
**Figura 84** - Hemangioma infantil: a) (H&E, x60); b) (H&E, x60); c) (H&E, x60) e d) (H&E, x60).



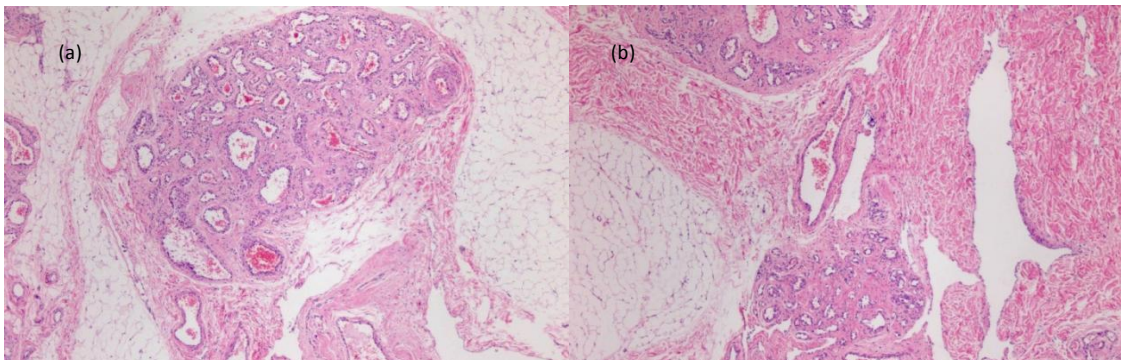
**Figura 85** - Hemangioma infantil fase proliferativa: a) (H&E, x40) e b) (H&E, x200).



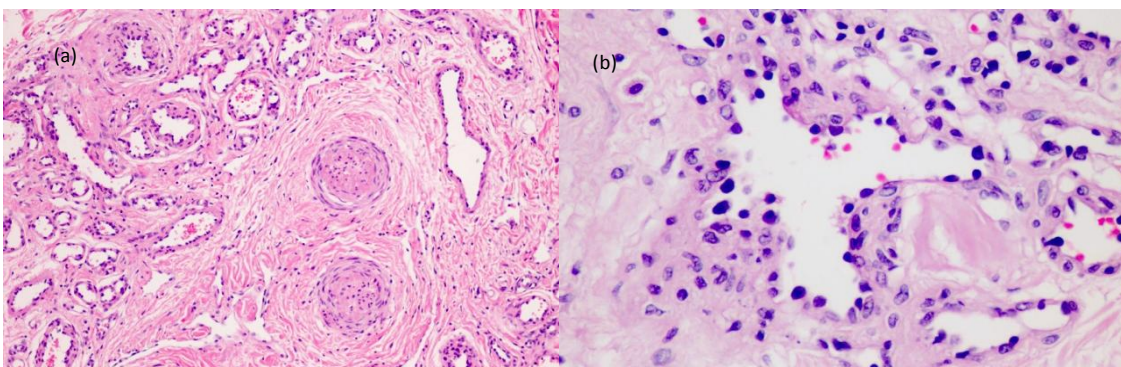
**Figura 86** - Hemangioma infantil fase de involução: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x60).



**Figura 87** - Hemangioma congénito RICH: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x100).

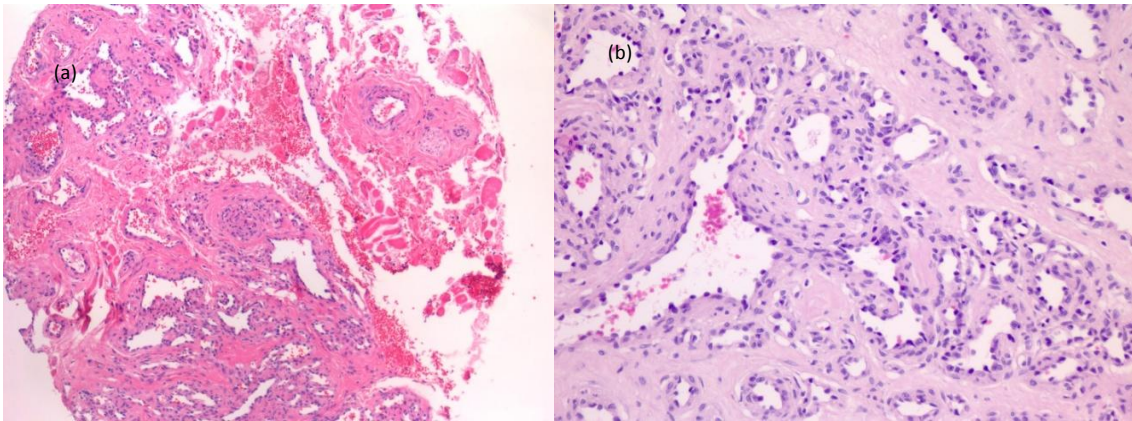


**Figura 88** - Hemangioma congénito NICH: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x40).

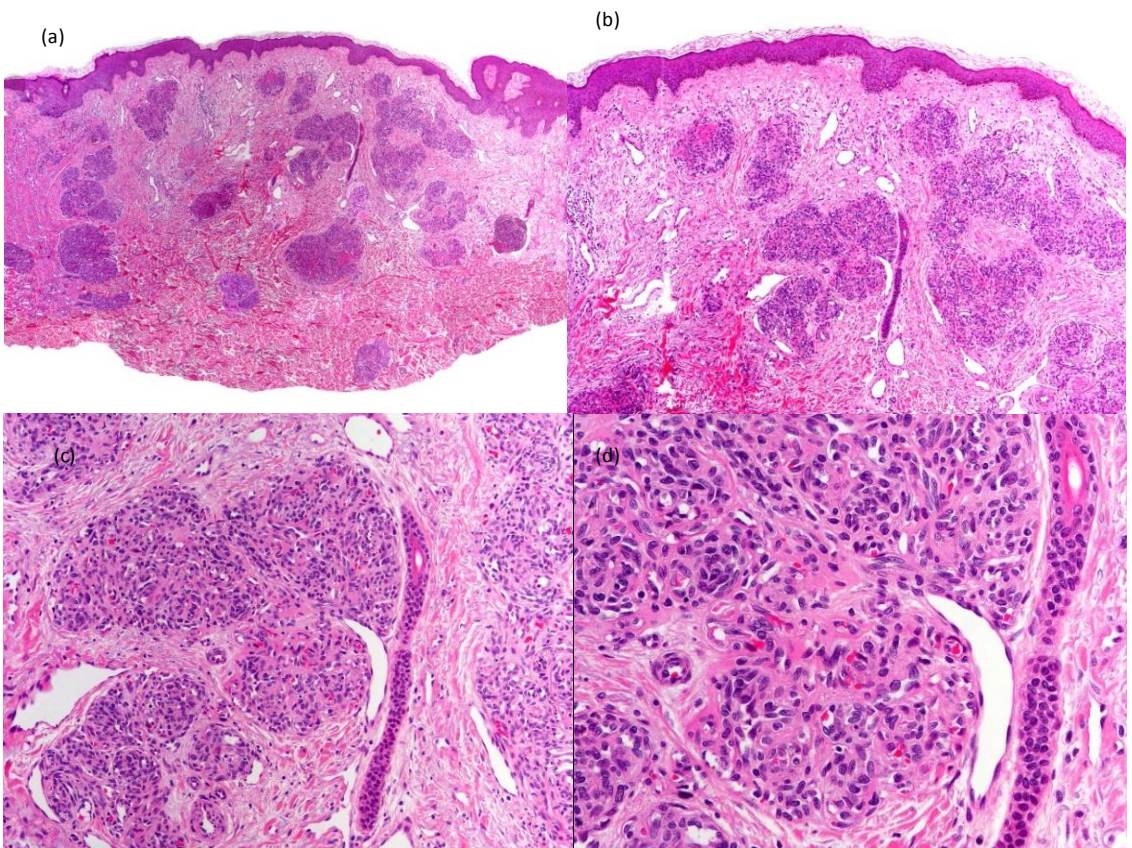


**Figura 89** - Hemangioma congénito NICH: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x200).

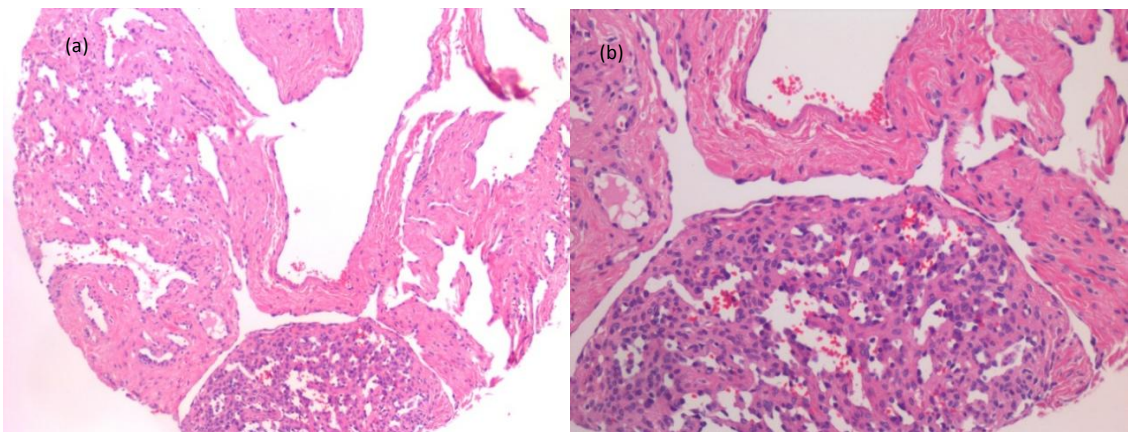




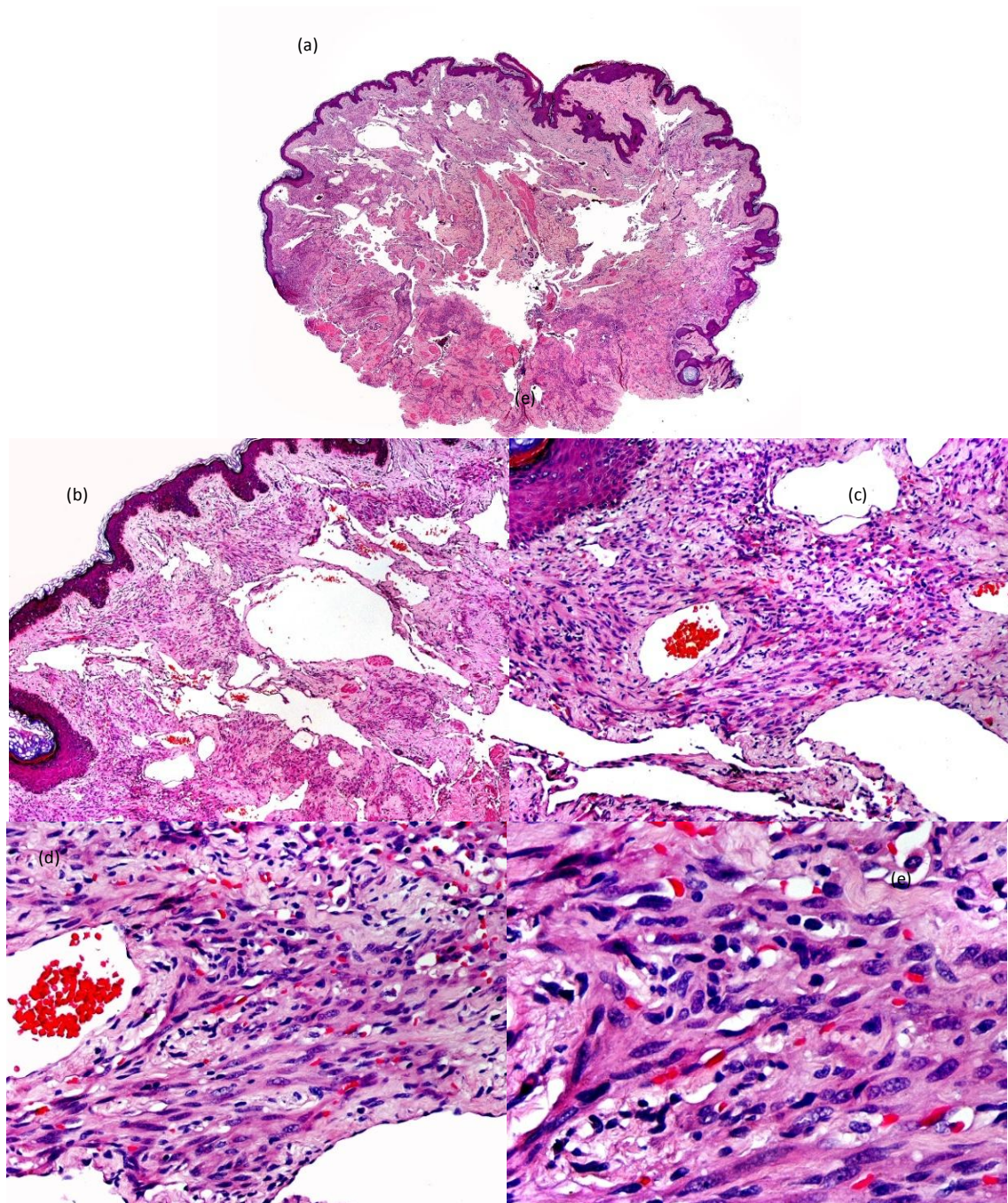
**Figura 90** - Hemangioma congênito NICH: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x100).



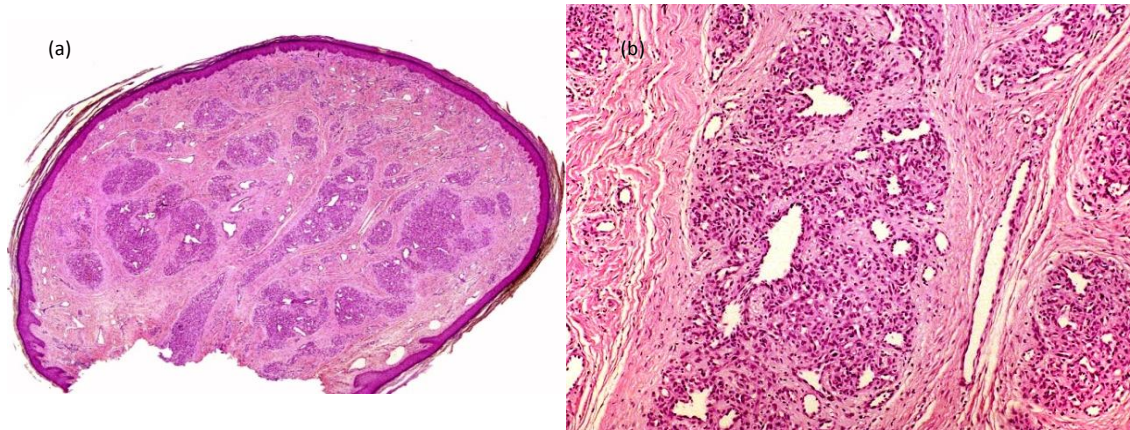
**Figura 91** - Angioma em tufos: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60) e d) (H&E, x100).



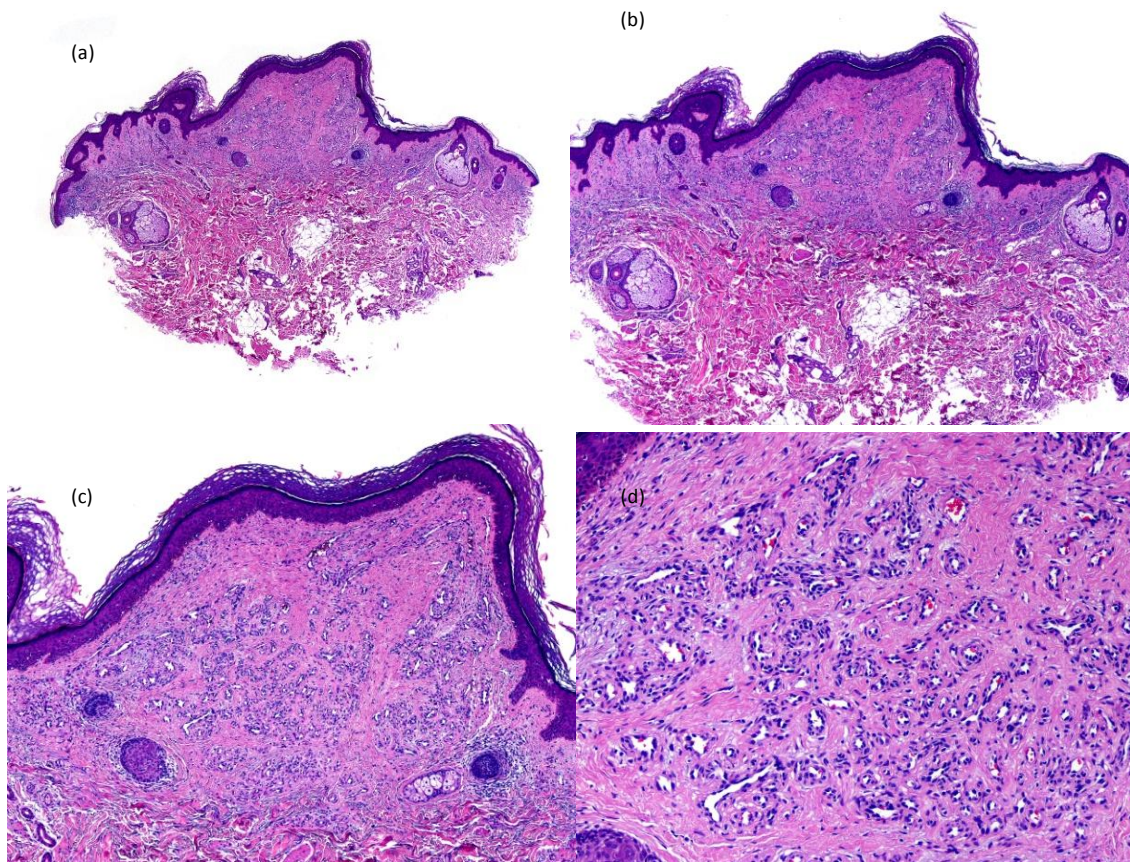
**Figura 92** - Angioma em tufos: a) (H&E, x 60) e b) (H&E, x 100).



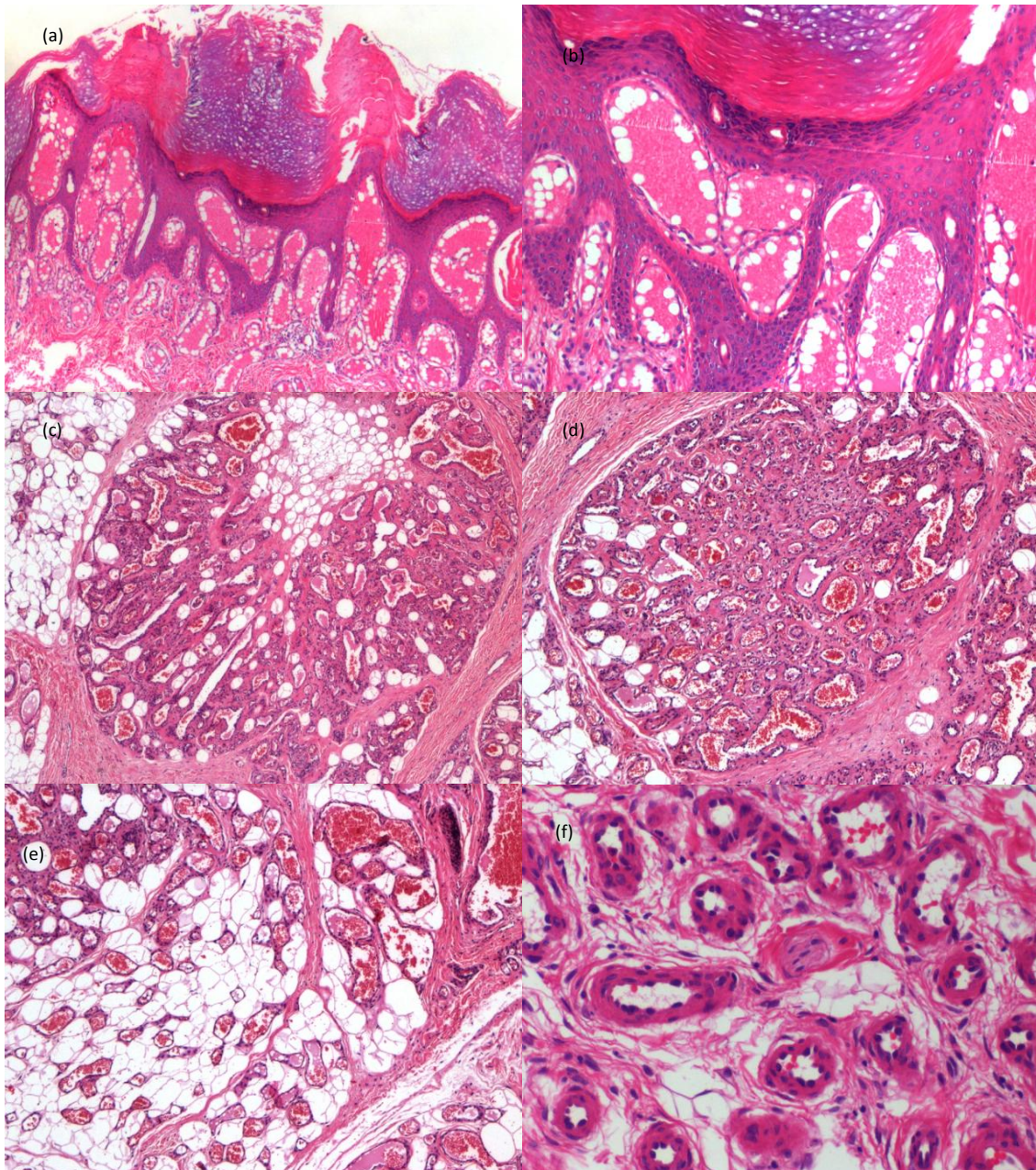
**Figura 93** – Hemangioendotelioma kaposiforme: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x100) e e) (H&E, x200).



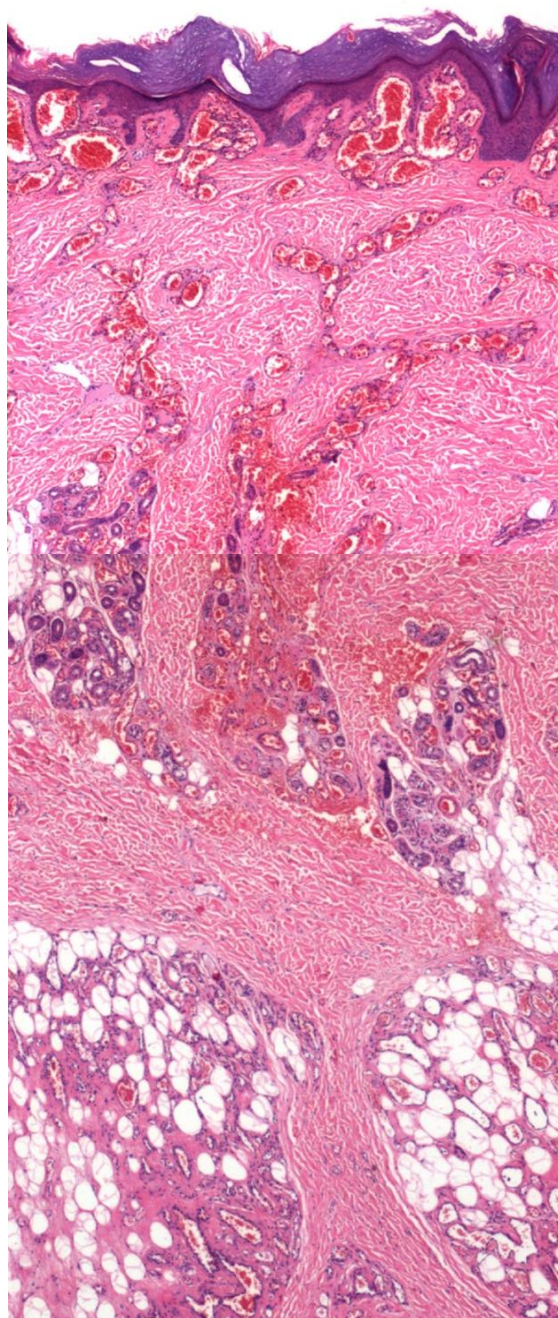
**Figura 94** - Granuloma piogénico: a) (H&E, x10) e b) (H&E, x60).



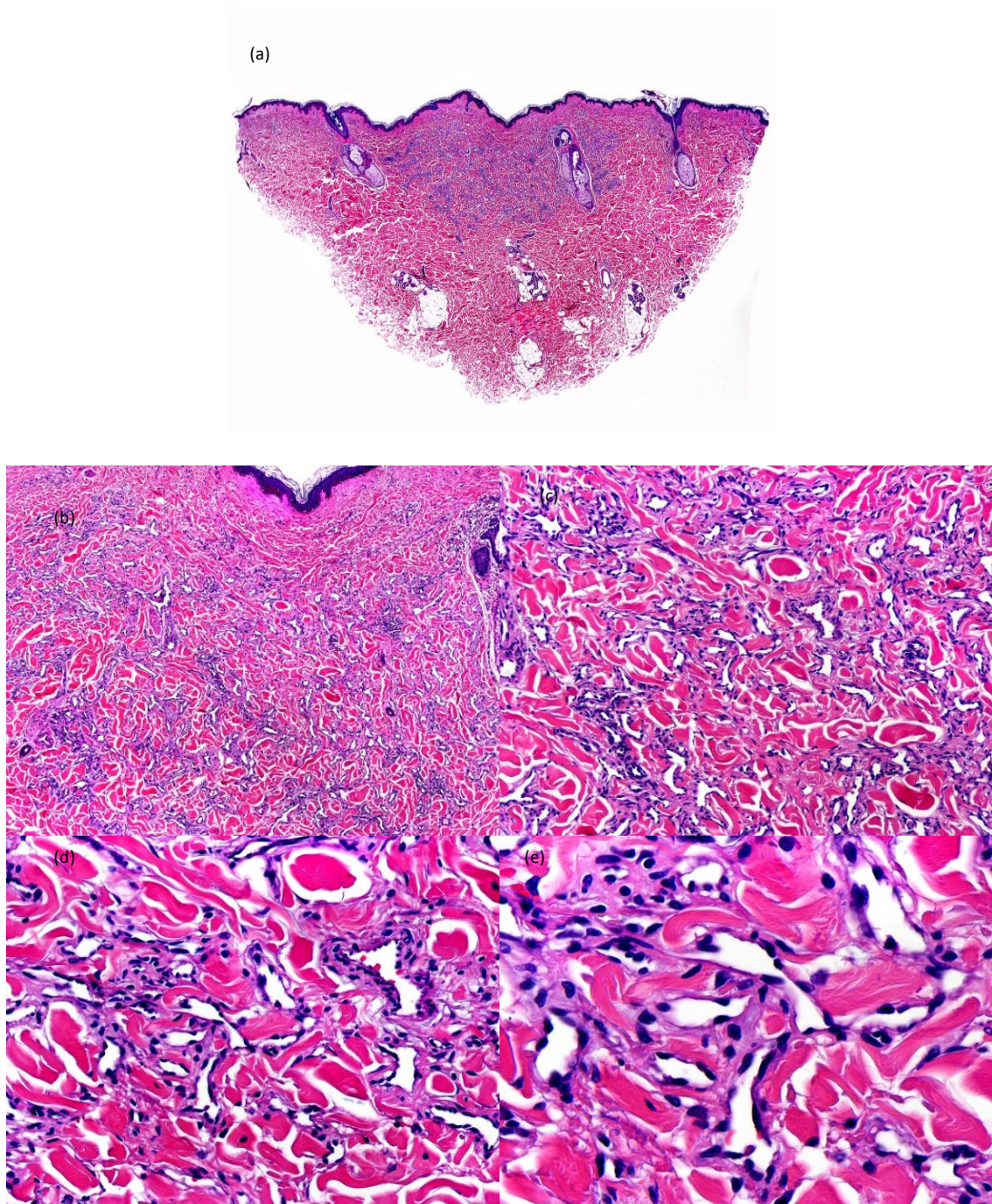
**Figura 95** - Granuloma piogénico: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60) e d) (H&E, x100).



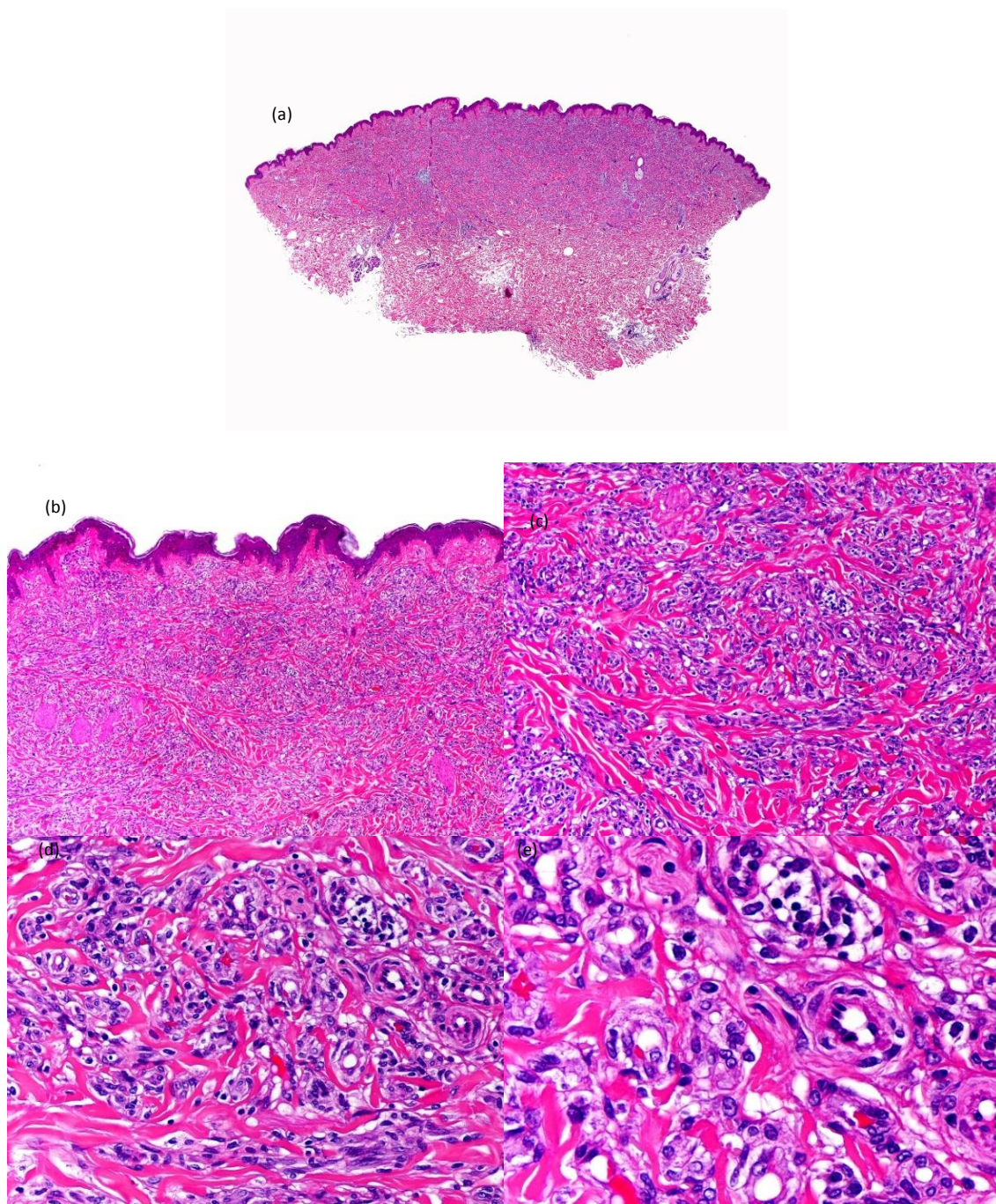
**Figura 96** - Hemangioma verrucoso: a) (H&E, x40); b) (H&E, x60); c) (H&E, x60); d) (H&E, x60); e) (H&E, x60) e f) (H&E, x200).



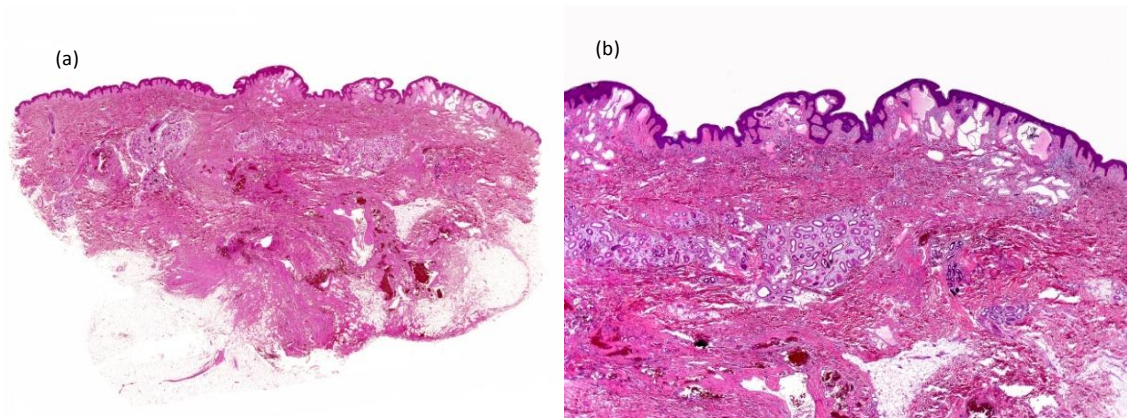
**Figura 97** - Hemangioma verrucoso (H&E, x40).



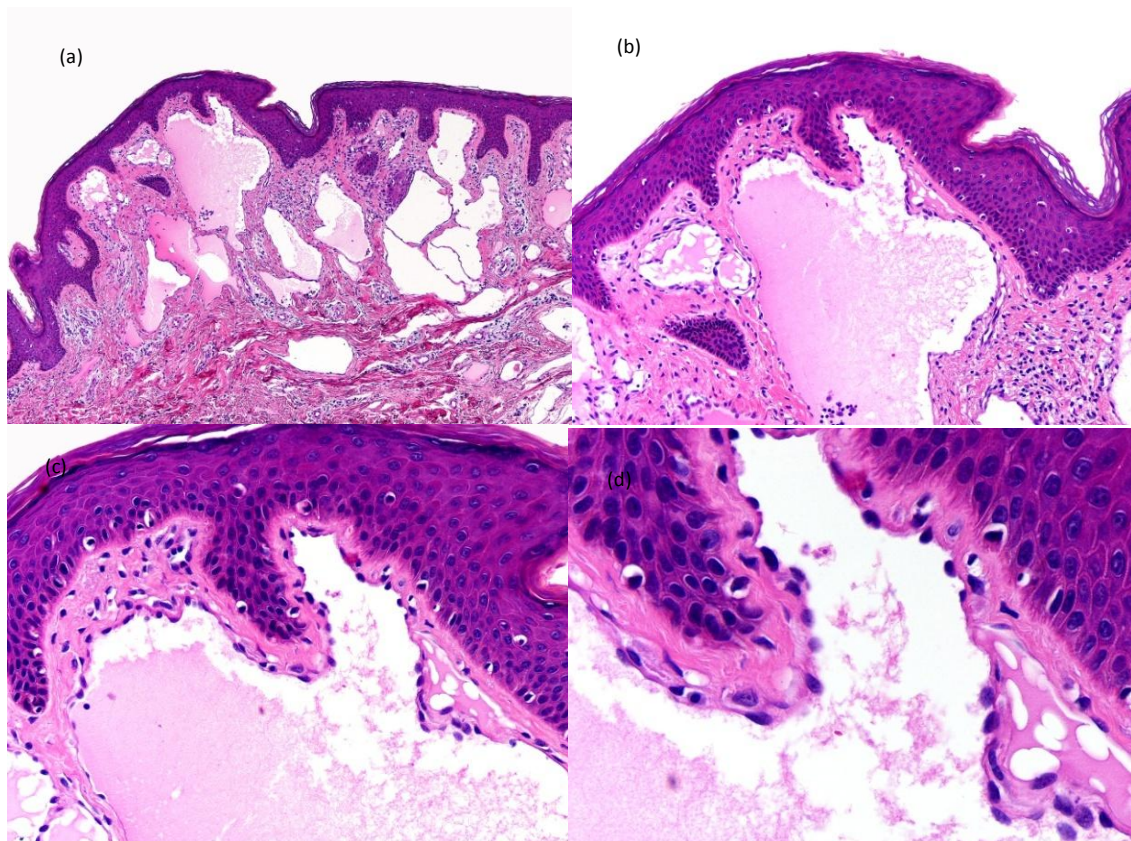
**Figura 98** - Hemangioma microvenular: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x100) e e) (H&E, x200).



**Figura 99** - Hemangioma microvenular: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x100) e e) (H&E, x200).

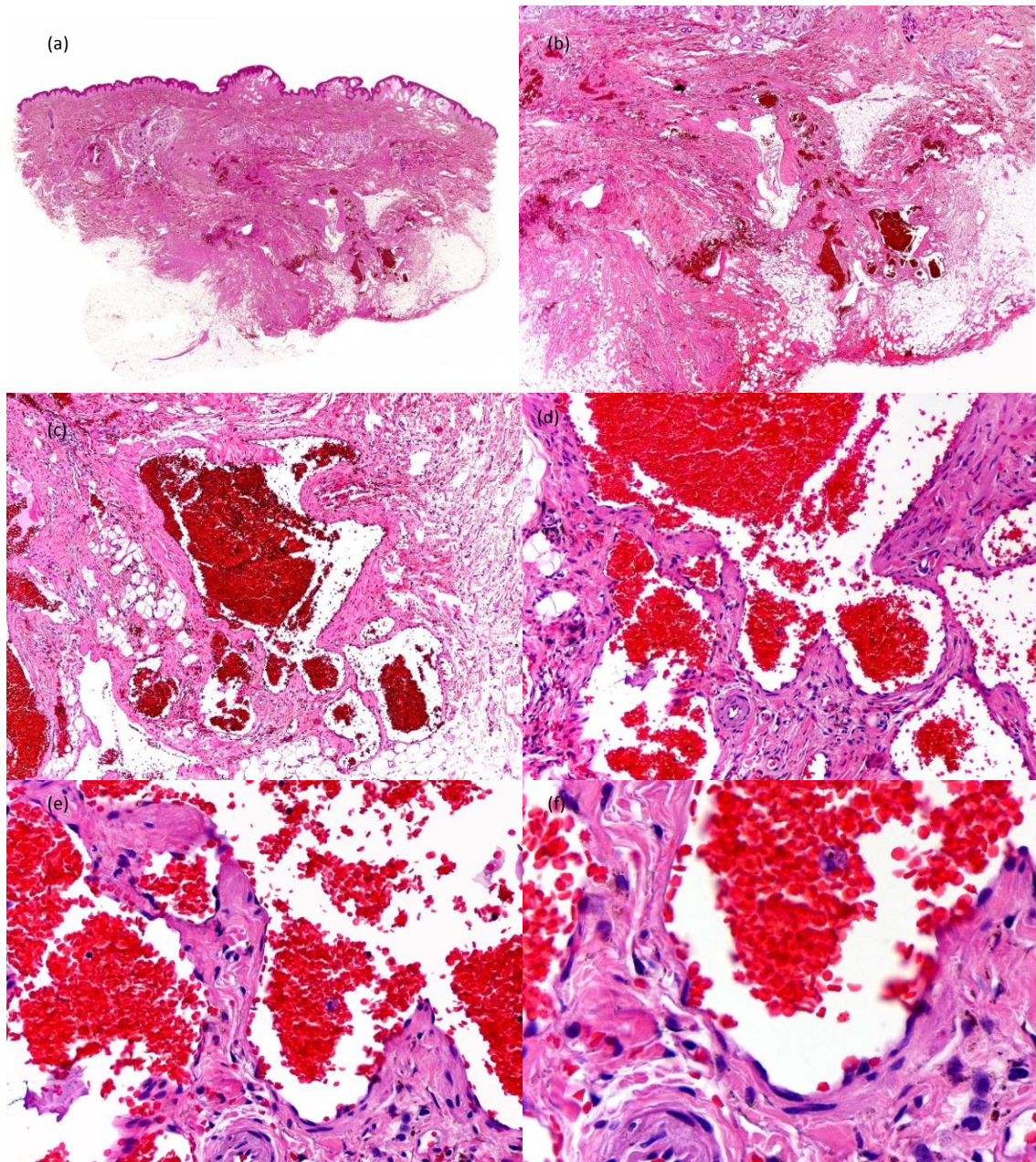


**Figura 100** - Malformação linfática: a) (H&E, x10) e b) (H&E, x40).

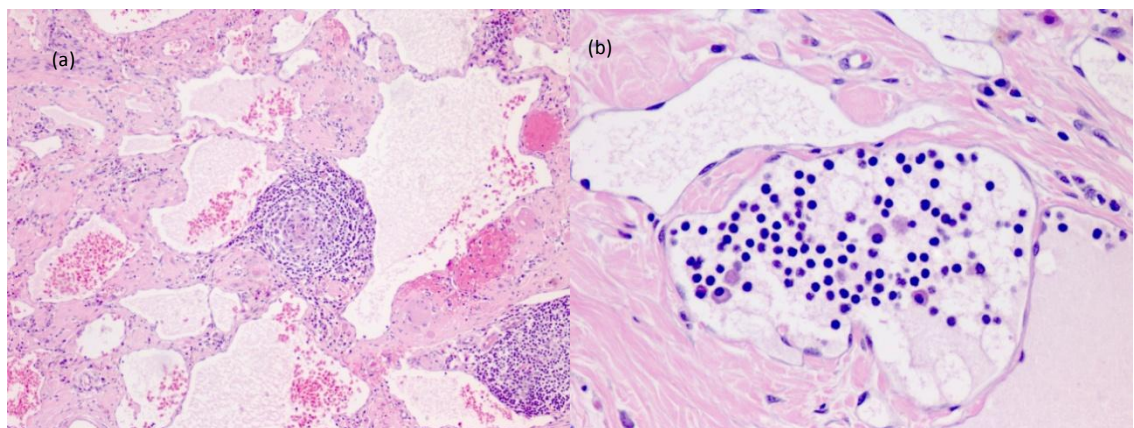


**Figura 101** - Malformação linfática: a) (H&E, x40), b) (H&E, x60), c) (H&E, x100) e d) (H&E, x200).

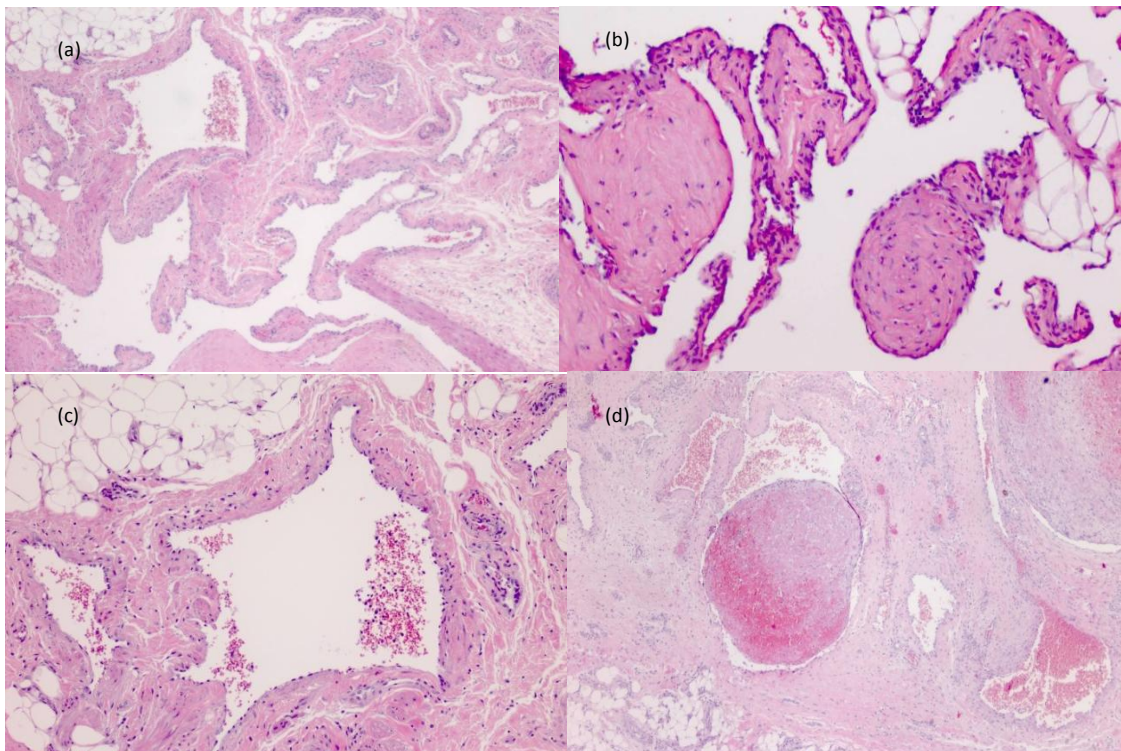




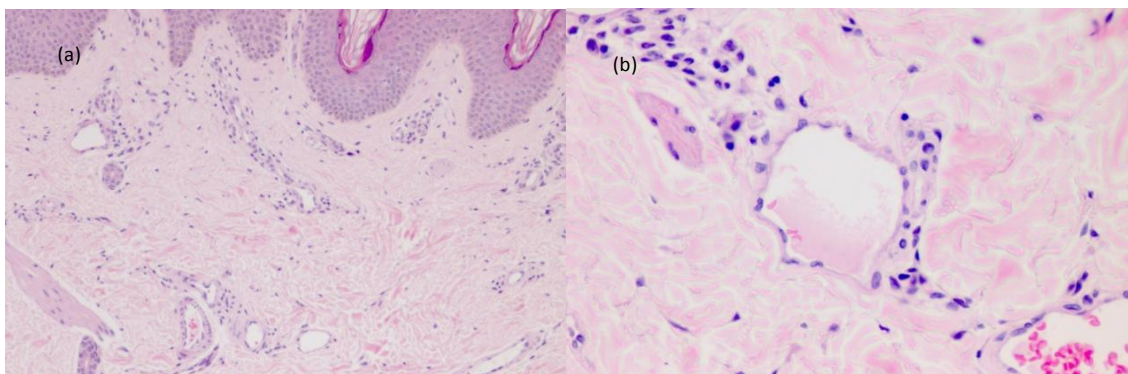
**Figura 102** - Malformação linfática: a) (H&E, x10), b) (H&E, x40), c) (H&E, x60), d) (H&E, x60), e) (H&E, x100) e f) (H&E, x200).



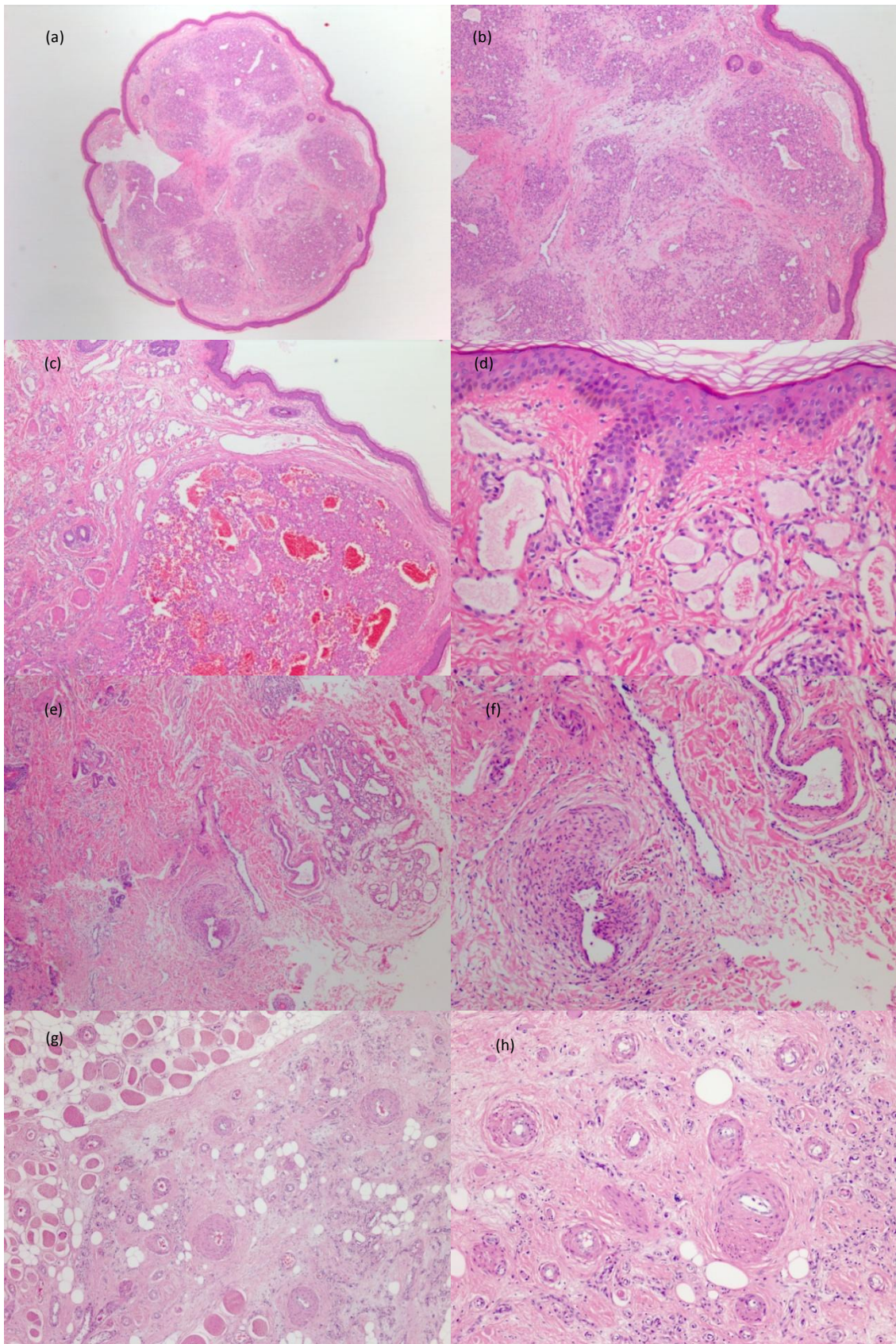
**Figura 103** - Malformação linfática: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x100).



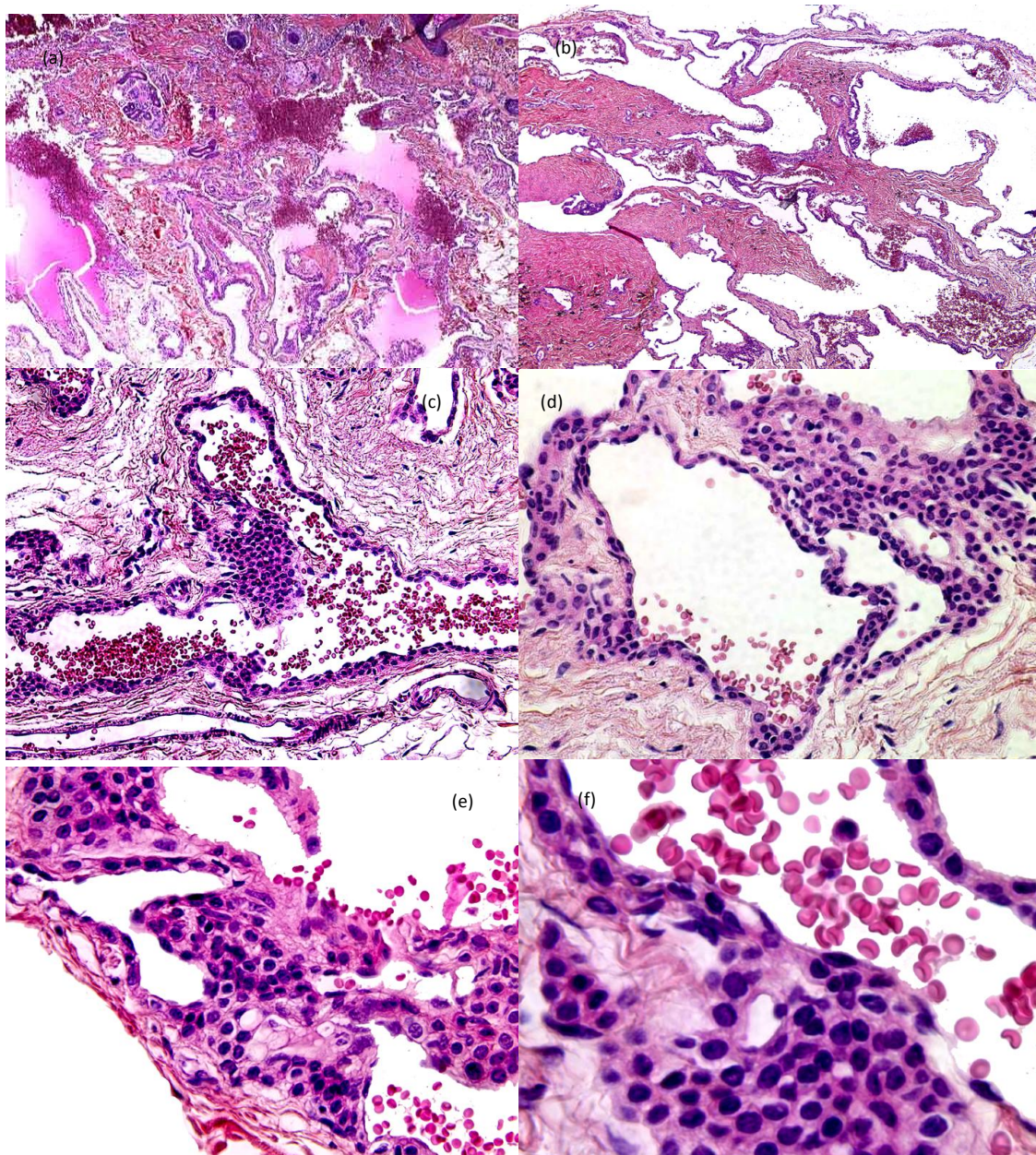
**Figura 104** - Malformação venosa: a) (H&E, x40), b) (H&E, x60), c) (H&E, x60) e d) (H&E, x60).



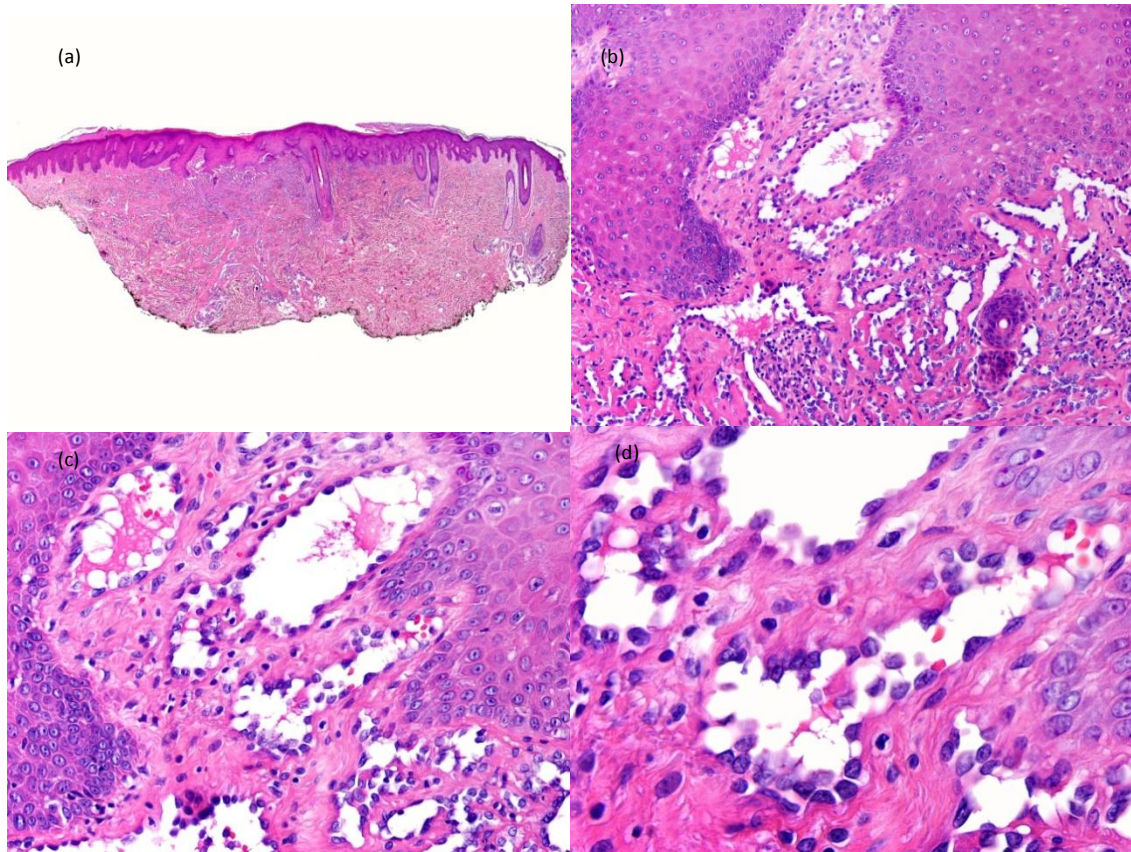
**Figura 105** - Malformação capilar: a) (H&E, x40) e b) (H&E, x100).



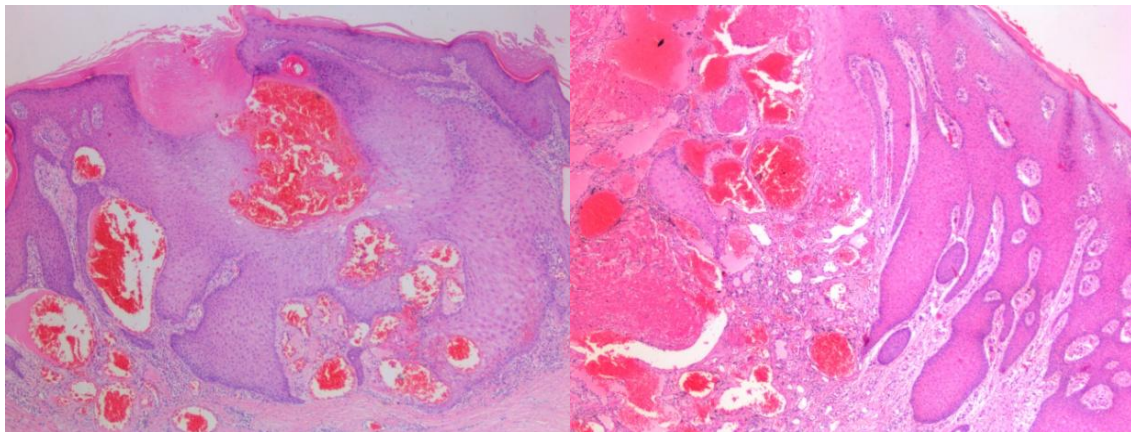
**Figura 106** - Malformação arteriovenosa: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x60); e) (H&E, x60); f) (H&E, x60); g) (H&E, x60) e h) (H&E, x60).



**Figura 107** - Malformação glomovenosa: a) (H&E, x40); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x60); e) (H&E, x100) e f) (H&E, x200).



**Figura 108** - Hemangioma hobnail: a) (H&E, x10); b) (H&E, x100); c) (H&E, x200); e d) (H&E, x400).



**Figura 109** - Angioqueratoma: a) (H&E, x40) e b) (H&E, x60).

### 6.3.3. Resultados imuno-histoquímicos

**Tabela 19** - Características imuno-histoquímicas do hemangioma infantil (fase proliferativa).

GLUT1 (N=9)	TW1 (N=9)	D2-40 (N=9)	VEGF (N=9)	CD34 (N=9)
9 positivos 0 negativos	9 positivos 0 negativos	0 positivos 9 negativos	9 positivos 0 negativos	9 positivos 0 negativos
CD31 (N=9)	FVIII (N=9)	Actina (N=9)	BCL2 (N=9)	Ki-67 (N=9)
9 positivos 0 negativos	9 positivos 0 negativos	8 positivos 1 negativo	4 positivos 3 positivo focal 2 negativos	Média 20,3% (15 a 30%)

As células endoteliais lesionais do hemangioma infantil, foram positivas de forma intensa e persistente para o GLUT1 em todas as fases. Observou-se ainda positividade nos nervos e eritrócitos. As artérias e arteríolas intralesionais foram negativas com este anticorpo.

Os capilares do hemangioma infantil foram negativos de forma constante para o D2-40. O D2-40 foi positivo apenas nos vasos linfáticos normais localizados nos septos e nas margens do tumor.

Em todos os casos, as células endoteliais tumorais foram positivas para o TW1, VEGF, CD34, CD31 e FVIII. O CD31 foi ainda positivo em vasos largos, dilatados e de paredes finas, ocasionalmente localizados na proximidade do hemangioma infantil. Estes vasos também foram positivos para o D2-40.

Os vasos do hemangioma infantil estavam cobertos por uma camada de pericitos que mostrou positividade para a alfa-actina do músculo liso em 8 casos.

A expressão do BCL2 foi positiva em 4 casos e positiva focal em 3. O Ki-67 teve uma expressão de 15 a 30%.

**Tabela 20** - Características imuno-histoquímicas do hemangioma infantil (fase de involução).

GLUT1 (N=59)	TW1 (N=59)	D2-40 (N=59)	VEGF (N=59)	CD34 (N=59)
59 positivos 0 negativos	59 positivos 0 negativos	0 positivos 59 negativos	20 positivos 11 positivo focal 28 negativos	59 positivos 0 negativos
CD31 (N=59)	FVIII (N=59)	Actina (N=59)	BCL2 (N=59)	Ki-67 (N=59)
58 positivos 1 negativo	58 positivos 1 negativo	55 positivos 3 positivo focal 1 negativo	5 positivos 4 positivo focal 50 negativos	Média 6,4% (<1 a 20%)

O GLUT1 e o TW1 foram positivos de forma intensa e persistente nas células endoteliais lesionais do hemangioma infantil em fase de involução.

Os capilares da lesão não expressaram o marcador D2-40.

As células endoteliais tumorais foram positivas para o VEGF em 20 casos, CD34 em 59 casos, CD31 em 58 casos e FVIII em 58 casos.

Os vasos do hemangioma infantil estavam cobertos por uma camada de pericitos que mostrou positividade para a alfa-actina do músculo liso em 55 casos.

A expressão do BCL2 foi negativa em 50 casos. O Ki-67 teve uma expressão de <1 a 20%.

**Tabela 21** - Características imuno-histoquímicas do hemangioma infantil (fase involuída).

GLUT1 (N=18)	TW1 (N=18)	D2-40 (N=18)	VEGF (N=18)	CD34 (N=18)
18 positivos 0 negativos	18 positivos 0 negativos	0 positivos 18 negativos	2 positivos 5 positivo focal 11 negativos	18 positivos 0 negativos
CD31 (N=18)	FVIII (N=18)	Actina (N=18)	BCL2 (N=18)	Ki-67 (N=18)
7 positivos 11 negativos	10 positivos 4 positivo focal 4 negativos	4 positivos 2 positivo focal 12 negativos	0 positivos 18 negativos	Média 1,9% (<1 a 6%)

As células endoteliais lesionais do hemangioma infantil, foram positivas, de forma intensa e persistente para o GLUT1 e para o TW1.

Os capilares do hemangioma infantil foram negativos de forma constante para o D2-40.

As células endoteliais tumorais foram positivas para o VEGF em 2 casos, para o CD34 em 18 casos, para o CD31 em 7 casos e para o FVIII em 10 casos.

A alfa-actina do músculo liso foi positiva na camada de pericitos que cobria os vasos do hemangioma infantil em 4 casos.

A expressão do BCL2 foi negativa em todos os casos. O Ki-67 teve uma expressão de <1 a 6%.

**Tabela 22** - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas congênitos (RICH).

GLUT1 (N=3)	TW1 (N=3)	D2-40 (N=3)	VEGF (N=3)	CD34 (N=3)
0 positivos 3 negativos	3 positivos 0 negativos	0 positivos 3 negativos	1 positivo 1 positivo focal 1 negativo	3 positivos 0 negativos
CD31 (N=3)	FVIII (N=3)	Actina (N=3)	BCL2 (N=3)	Ki-67 (N=3)
3 positivos 0 negativos	3 positivos 0 negativos	1 positivo 1 positivo focal 1 negativo	0 positivos 1 positivo focal 2 negativos	Média 15,3% (1 a 25%)

O GLUT1 foi negativo em todas as lesões. O TW1 foi positivo nas células vasculares endoteliais de todos os RICH.

Os vasos no interior dos lóbulos eram constituídos por células endoteliais que demonstraram positividade para o CD31, CD34 e FVIII.

Os vasos linfáticos de grandes dimensões, entre os lóbulos de capilares, expressaram o D2-40.

A expressão com o VEGF, BCL2 e alfa actina do músculo liso foi variável. O Ki-67 teve uma expressão de 1 a 25%.

**Tabela 23** - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas congénitos (NICH).

GLUT1 (N=5)	TW1 (N=5)	D2-40 (N=5)	VEGF (N=5)	CD34 (N=5)
0 positivos 5 negativos	5 positivos 0 negativos	0 positivos 5 negativos	1 positivo 4 negativos	5 positivos 0 negativos

CD31 (N=5)	FVIII (N=5)	Actina (N=5)	BCL2 (N=5)	Ki-67 (N=5)
4 positivos 1 negativo	5 positivos 0 negativos	1 positivo 1 positivo focal 3 negativos	0 positivos 2 positivo focal 3 negativos	Média 4,2% (1 a 9%)

Os lóbulos de capilares, constituídos por células endoteliais e pericitos mostraram ser negativos para o GLUT1. A expressão imuno-histoquímica foi positiva para o TW1, CD34, CD31 e FVIII. Houve expressão em 1 caso com o marcador alfa-actina do músculo liso e em 1 caso com o VEGF.

O D2-40 mostrou positividade apenas nos vasos linfáticos de grandes dimensões localizados entre os lóbulos de capilares. O Ki-67 teve uma expressão de 1 a 9%.

**Tabela 24** - Características imuno-histoquímicas dos angiomas em tufos.

GLUT1 (N=8)	TW1 (N=8)	D2-40 (N=8)	VEGF (N=8)	CD34 (N=8)
0 positivos 8 negativos	8 positivos 0 negativos	8 positivos 0 negativos	8 positivos 0 negativos	8 positivos 0 negativos

CD31 (N=8)	FVIII (N=8)	Actina (N=8)	BCL2 (N=8)	Ki-67 (N=8)
8 positivos 0 negativos	0 positivos 8 negativos	8 positivos 0 negativos	8 positivos 0 negativos	Média 9,3% (6 a 10%)

O D2-40 mostrou imunorreatividade nos vasos linfáticos que contornavam os lóbulos e nos vasos dilatados interlobulares.

As células endoteliais expressaram TW1, VEGF, CD31, CD34 e BCL2. A expressão do Ki-67 variou de 6 a 10%. Na periferia das células endoteliais, os pericitos demonstraram positividade para a alfa-actina do músculo liso. Não ocorreu expressão de GLUT1.

**Tabela 25** - Características imuno-histoquímicas do hemangioendotelioma kaposiforme.

GLUT1 (N=2)	TW1 (N=2)	D2-40 (N=2)	CD34 (N=2)	CD31 (N=2)
0 positivos 2 negativos	2 positivos 0 negativos	2 positivos 0 negativos	2 positivos 0 negativos	2 positivos 0 negativos

Actina (N=2)
2 positivos 0 negativos

As células tumorais no interior dos lóbulos, demonstraram positividade para o TW1, CD31 e CD34. A alfa-actina do músculo liso foi expressa nos pericitos em torno dos canais vasculares dos lóbulos.



Ocorreu expressão do D2-40 nas células fusiformes dos lóbulos tumorais, nos canais linfáticos em tornos dos lóbulos, bem como nos vasos dilatados interlobulares.

**Tabela 26** - Características imuno-histoquímicas dos granulomas piogénicos.

GLUT1 (N=13)	TW1 (N=13)	D2-40 (N=13)	VEGF (N=13)	CD34 (N=13)
0 positivos 13 negativos	13 positivos 0 negativos	0 positivos 13 negativos	13 positivos 0 negativos	13 positivos 0 negativos
CD31 (N=13)	FVIII (N=13)	Actina (N=13)	BCL2 (N=13)	Ki-67 (N=13)
13 positivos 0 negativos	13 positivos 0 negativos	13 positivos 0 negativos	12 positivos 1 negativo	Média 17,2% (5 a 30%)

O GLUT1 não foi expresso em nenhuma lesão. O TW1 foi positivo nas células vasculares endoteliais de todos os granulomas piogénicos.

Os vasos na periferia dos lóbulos expressaram D2-40.

As células endoteliais dos vasos no interior dos lóbulos, expressaram o VEGF, FVIII, CD31 e CD34. Não ocorreu expressão destas células com o D2-40. As células do mesênquima, na periferia das células endoteliais, demonstraram positividade para a alfa-actina do músculo liso.

A expressão do Ki-67 nas células endoteliais dos capilares variou de 5 a 30%. O BCL2 foi expresso em 12 granulomas piogénicos.

**Tabela 27** - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas verrucosos.

GLUT1 (N=5)	TW1 (N=5)	CD31 (N=5)	CD34 (N=5)	D2-40 (N=5)
5 positivos 0 negativos	3 positivos 2 positivos focal	5 positivos 0 negativos	5 positivos 0 negativos	0 positivos 5 negativos

O marcador GLUT1, e os marcadores CD31 e CD34, foram expressos no endotélio dos vasos lesionais em todos os casos.

A marcação por TW1 foi fortemente positiva nas células endoteliais dos vasos da superfície e profundidade do hemangioma verrucoso em 3 de 5 casos estudados, tendo positividade focal em 2 dos casos.

O marcador D2-40 foi negativo em todos os casos. Em 1 caso houve expressão do D2-40 nalguns vasos subepidérmicos, que poderão corresponder a vasos linfáticos dilatados.

**Tabela 28** - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas microvenulares.

GLUT1 (N=9)	TW1 (N=9)	D2-40 (N=9)
9 negativos	9 positivos	9 negativos

A marcação com o GLUT1 foi negativa nos 9 hemangiomas microvenulares. Houve expressão com o marcador TW1 nas células endoteliais lesionais, em todos os casos. O D2-40 foi negativo nas células endoteliais tumorais e positivo nos vasos linfáticos normais na periferia do tumor.

**Tabela 29** - Características imuno-histoquímicas das malformações linfáticas

GLUT1 (N=11)	TW1 (N=11)	D2-40 (N=11)
11 negativos	11 negativos	9 positivos 2 positivos focal

O GLUT1 e o TW1 foram negativos em todos os casos.

A marcação por D2-40 foi fortemente positiva em 9 casos estudados, e teve positividade focal em 2 dos casos.

**Tabela 30** - Características imuno-histoquímicas das malformações venosas.

GLUT1 (N=9)	TW1 (N=9)	D2-40 (N=4)
9 negativos	9 negativos	4 negativos

O GLUT1 e o TW1 foram negativos em todas as lesões. O marcador D2-40 foi negativo em 4 casos estudados.

**Tabela 31** - Características imuno-histoquímicas das malformações capilares.

GLUT1 (N=2)	TW1 (N=2)	D2-40 (N=2)
2 negativos	2 negativos	2 negativos

A marcação por TW1, GLUT1 e D2-40 foi negativa nas malformações capilares.

**Tabela 32** - Características imuno-histoquímicas das malformações arteriovenosas.

GLUT1 (N=9)	TW1 (N=9)	D2-40 (N=9)
9 negativos	9 positivos	9 negativos

Ocorreu expressão do marcador TW1 no endotélio vascular das lesões.

Não houve expressão com os marcadores GLUT1 e D2-40.

**Tabela 33** - Características imuno-histoquímicas das malformações glomovenosas.

GLUT1 (N=2)	TW1 (N=2)	D2-40 (N=2)
2 negativos	2 negativos	2 negativos

A marcação por TW1, GLUT1 e D2-40 foi negativa.

**Tabela 34** - Características imuno-histoquímicas das malformações mistas.

GLUT1 (N=2)	TW1 (N=2)	D2-40 (N=2)
2 negativos	2 negativos	2 positivo focal

Não ocorreu expressão com os marcadores TW1 e GLUT1 em todos os casos.

O marcador D2-40 foi positivo no endotélio dos vasos linfáticos e negativo no endotélio das veias.

**Tabela 35** - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas hobnail.

TW1 (N=52)	GLUT1 (N=10)	D2-40 (N=10)	Ki-67 (N=10)	LNA HHV-8 (N=12)
0 positivos 52 negativos	0 positivos 10 negativos	8 positivos; 2 positivos focal	< 1%	0 positivos 12 negativos

Dos 52 casos estudados com o TW1, nenhum mostrou expressão citoplasmática para o marcador TW1. A parede muscular dos vasos foram positivas, bem como os trombos e o músculo eretor do folículo piloso, que serviram de controlo positivo interno.

O marcador endotelial linfático D2-40, foi testado em 10 casos. Em 8 lesões, este marcador teve uma distribuição difusa e intensa, enquanto em 2 lesões teve uma distribuição focal. As células positivas para o D2-40 localizaram-se nos espaços vasculares dilatados ao nível da derme papilar, com características morfológicas semelhantes a malformações linfáticas superficiais microquísticas. As células endoteliais que contornavam o lúmen dos vasos colapsados, associados com a abundante presença de hemossiderina, também demonstraram positividade para o D2-40.

Os mesmos 10 casos foram estudados com o marcador GLUT1 e todos revelaram ausência de expressão. O Ki-67 foi expresso em <1% das lesões.

O marcador LNA HHV-8 não foi expresso, nos 12 casos selecionados, constituídos por fendas vasculares na derme, permitindo a exclusão do diagnóstico de sarcoma de Kaposi.

**Tabela 36**- Características imuno-histoquímicas dos angioqueratomas.

GLUT1 (N=14)	TW1 (N=14)	D2-40 (N=14)	Podoplanina (N=14)	Prox-1 (N=14)	ERG1 (N=14)
0 positivos 1 positivo focal 13 negativos	0 positivos 14 negativos	4 positivos 7 positivos focal 3 negativos	3 positivos 9 positivos focal 2 negativos	7 positivos 5 positivos focal 2 negativos	12 positivos 2 positivos focal 0 negativos

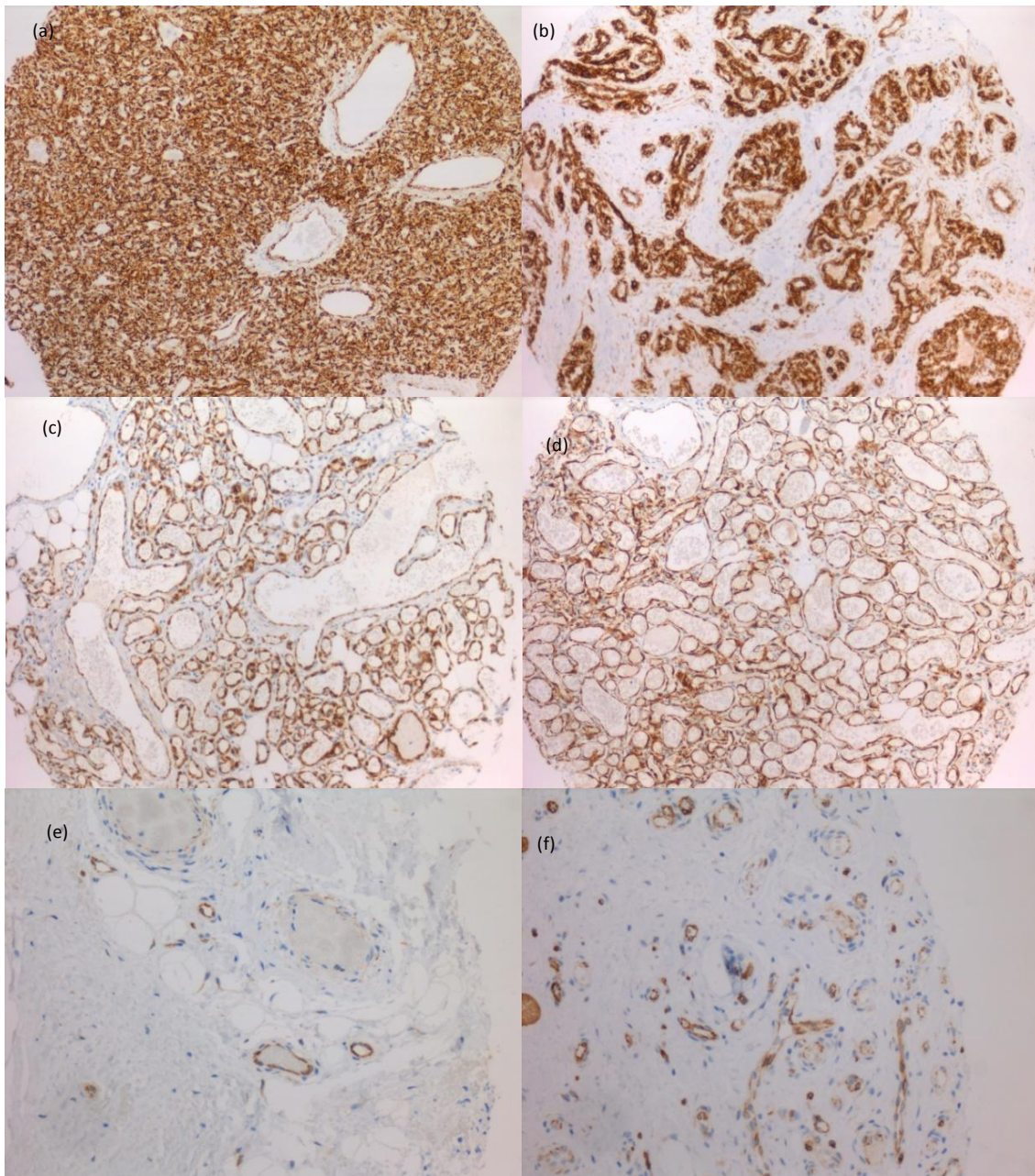
O marcador TW1 e o marcador GLUT1 não foram expressos em 14 e 13 lesões respetivamente. Os marcadores linfáticos D2-40, podoplanina e Prox-1 mostraram alguma positividade nas lesões estudadas. Todas as lesões tiveram positividade com pelo menos um dos marcadores linfáticos. A positividade para o ERG1 foi positiva em 12 casos, com positividade focal nos restantes.

**Tabela 37** - Características imuno-histoquímicas dos angioqueratomas (por lesão).

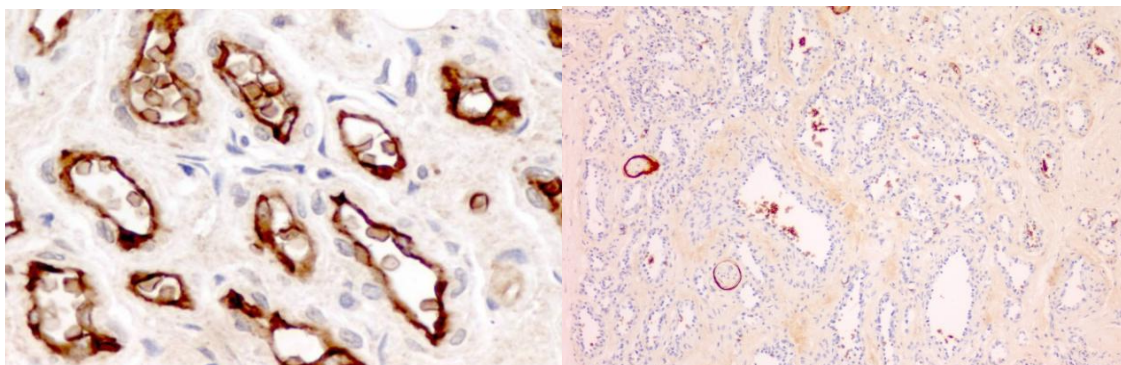
	TW1	GLUT1	D2-40	Podoplanina	Prox-1	ERG1
Caso 1	-	-	+	+	+	+
Caso 2	-	-	+ focal	+ focal	+	+
Caso 3	-	+ focal	+ focal	+	+	+
Caso 4	-	-	+ focal	+ focal	+ focal	+
Caso 5	-	-	+ focal	+ focal	+	+
Caso 6	-	-	+ focal	-	-	+
Caso 7	-	-	+ focal	+ focal	+ focal	+ focal
Caso 8	-	-	+ focal	+ focal	+	+
Caso 9	-	-	-	-	+	+ focal

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES  
VASCULARES NA INFÂNCIA

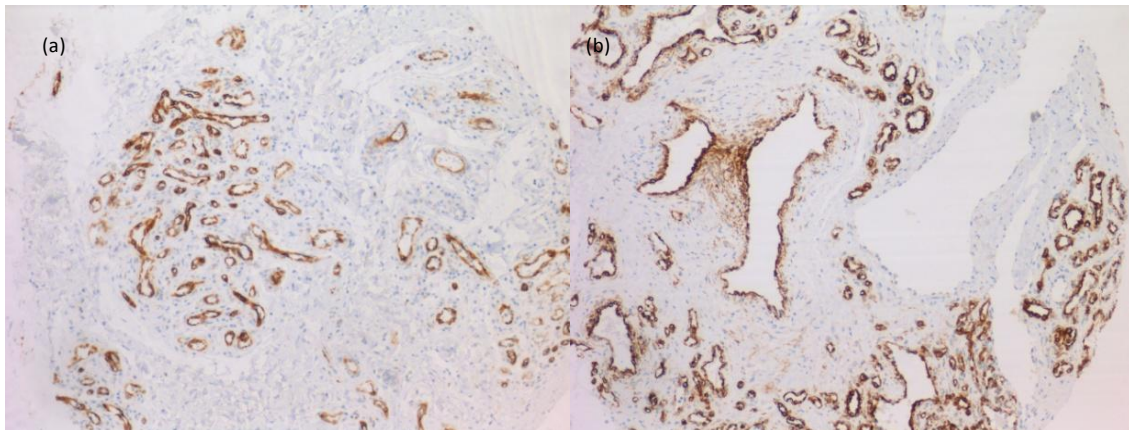
Caso 10	-	-	-	+	+	+
Caso 11	-	-	+	+ focal	+ focal	+
Caso 12	-	-	+	+ focal	-	+
Caso 13	-	-	+	+ focal	+ focal	+
Caso 14	-	-	-	+ focal	+ focal	+



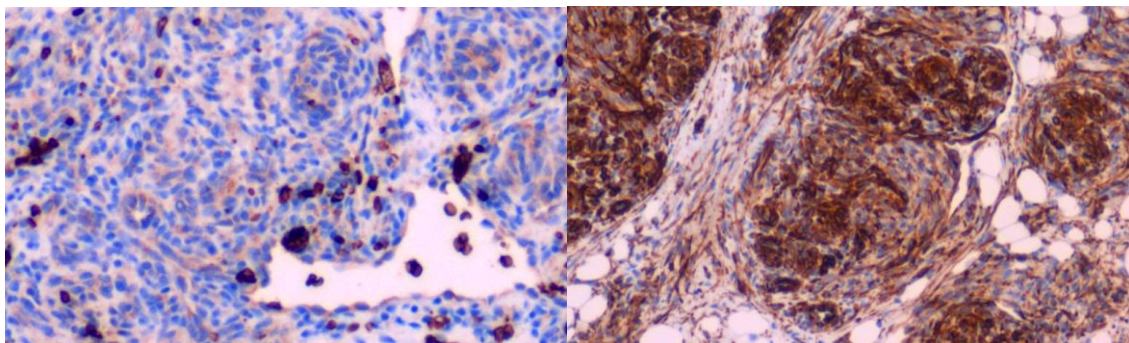
**Figura 110** - Hemangioma infantil: a) fase proliferativa (TW1, x60); b) fase de involução (TW1, x60); c) fase de involução (TW1, x60); d): fase de involução (TW1, x60); e) fase involuída (TW1, x60) e f): fase involuída (TW1, x60).



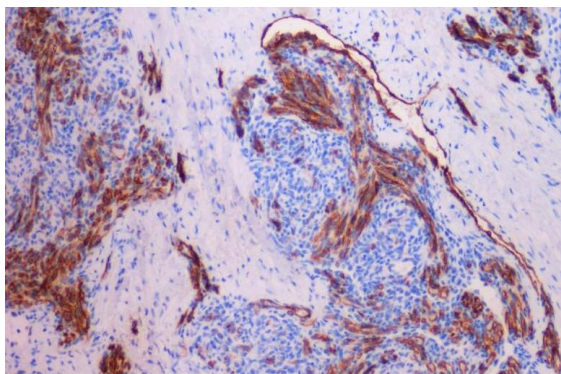
**Figura 111** - Hemangioma infantil (GLUT1, x100). **Figura 112** - Hemangioma congénito NICH (GLUT1, x60).



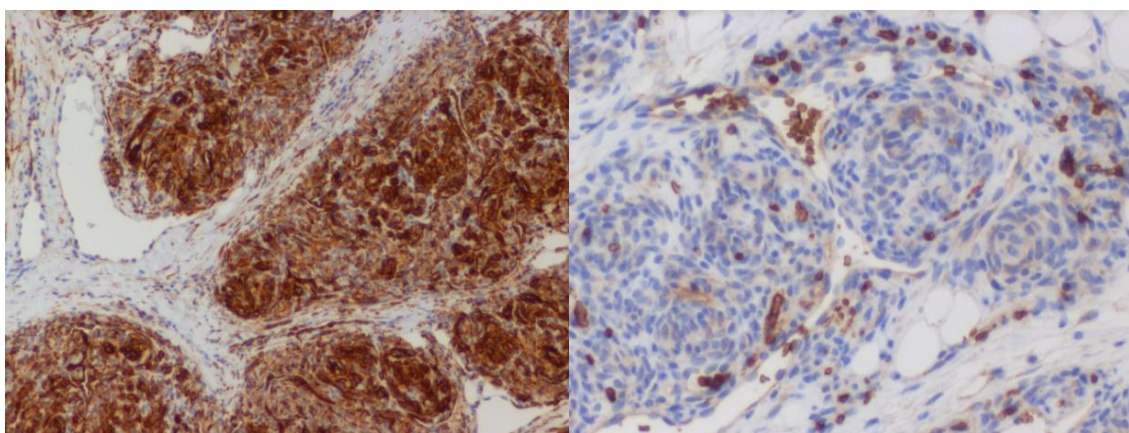
**Figura 113** - Hemangioma congênito NICH: a) (TW1, x60) e b) (TW1, x100).



**Figura 114** - Angioma em tufos (GLUT1, x100). **Figura 115** - Angioma em tufos (TW1, x100).



**Figura 116** - Angioma em tufos (D2-40, x60).



**Figura 117** - Hemangioendotelioma kaposiforme (TW1, x100). **Figura 118** - Hemangioendotelioma kaposiforme (GLUT1, x100).

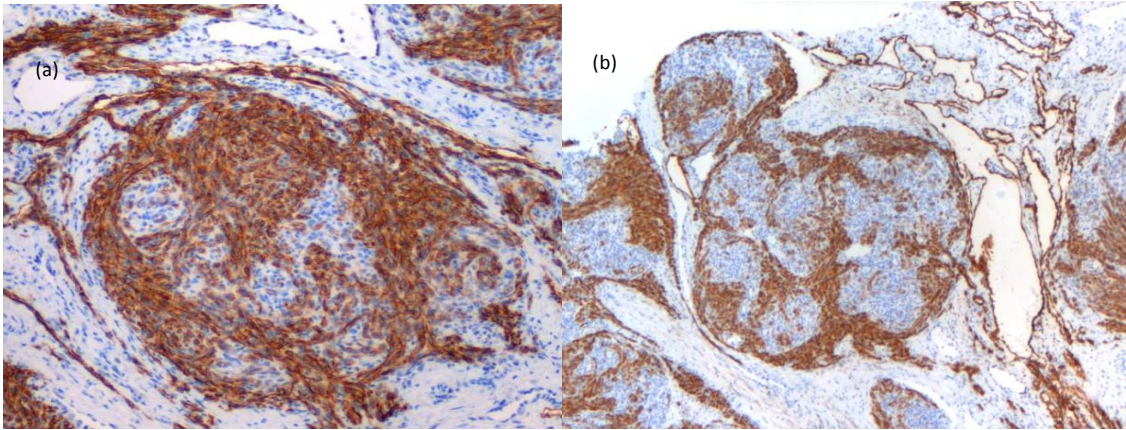


Figura 119 - Hemangioendotelioma kaposiforme: a) (D2-40, x100) e b) (D2-40, x60).

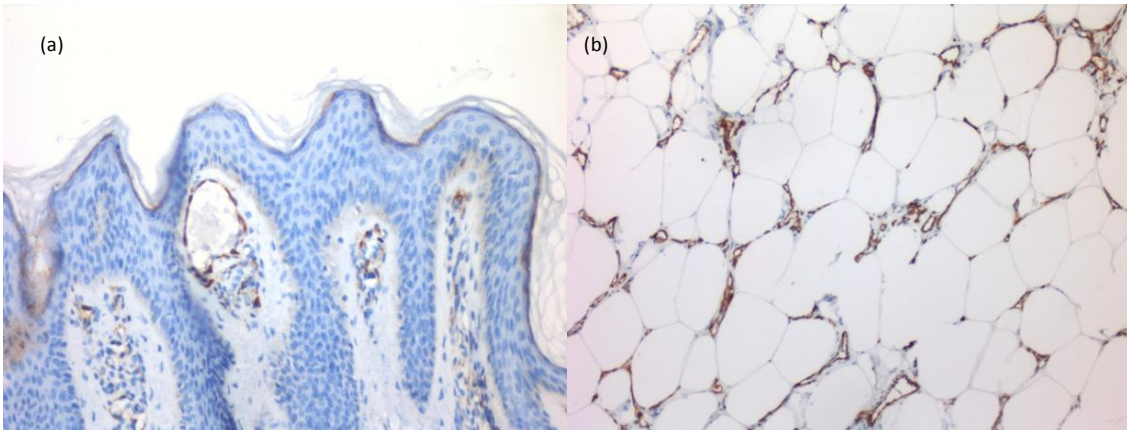


Figura 120 - Hemangioma verrucoso (TW1, x60): (a) componente superficial; (b) componente profundo.

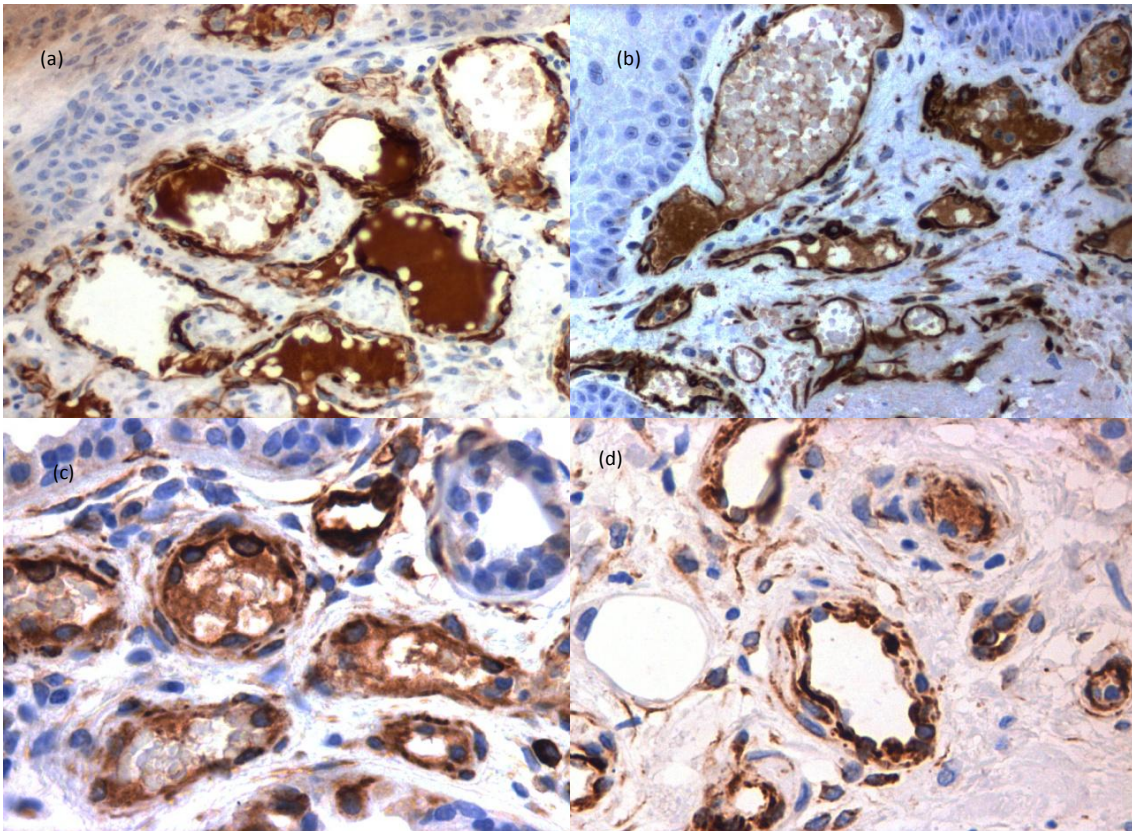


Figura 121 - Hemangioma verrucoso (TW1, x100) (a); (b); (c); (d).

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

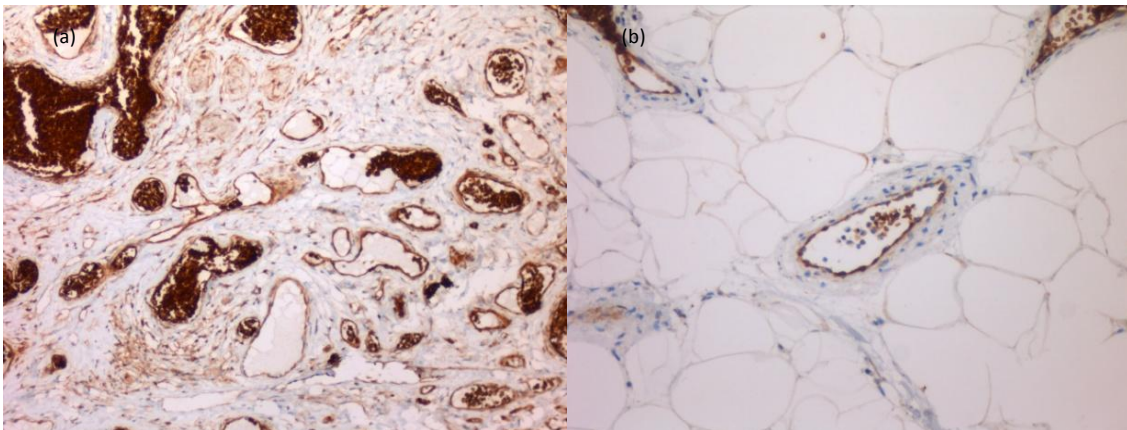


Figura 122 - Hemangioma verrucoso (GLUT1, x60): (a) componente dérmico; (b) tecido adiposo.

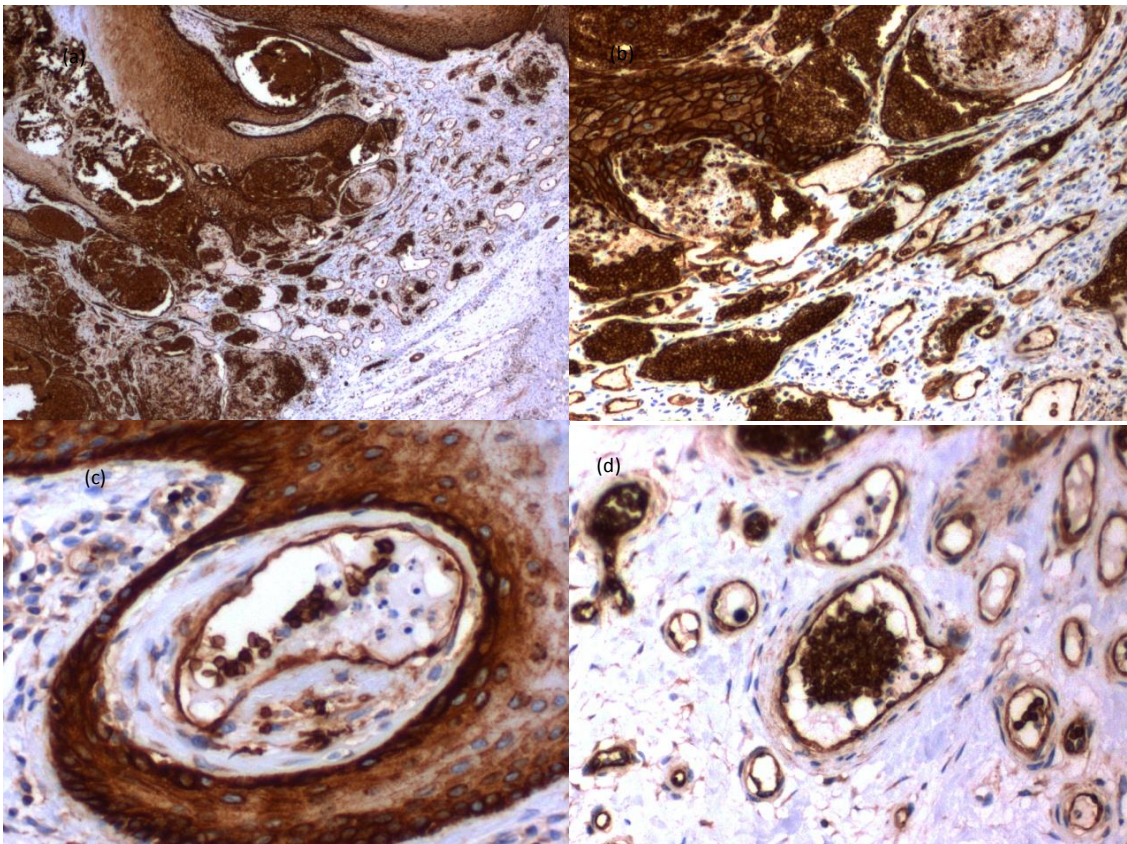


Figura 123 - Hemangioma verrucoso: a) (GLUT1, x40); b) (GLUT1, x60); c) (GLUT1, x100) e d) (GLUT1, x100).

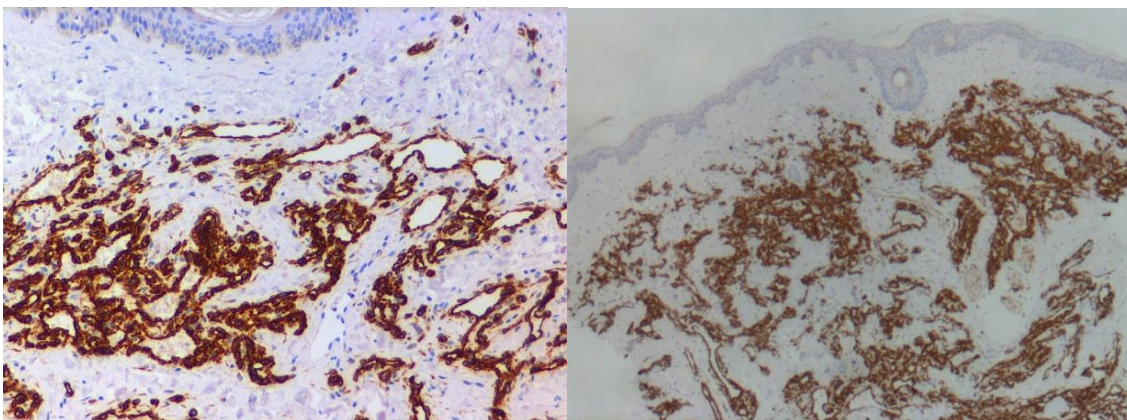
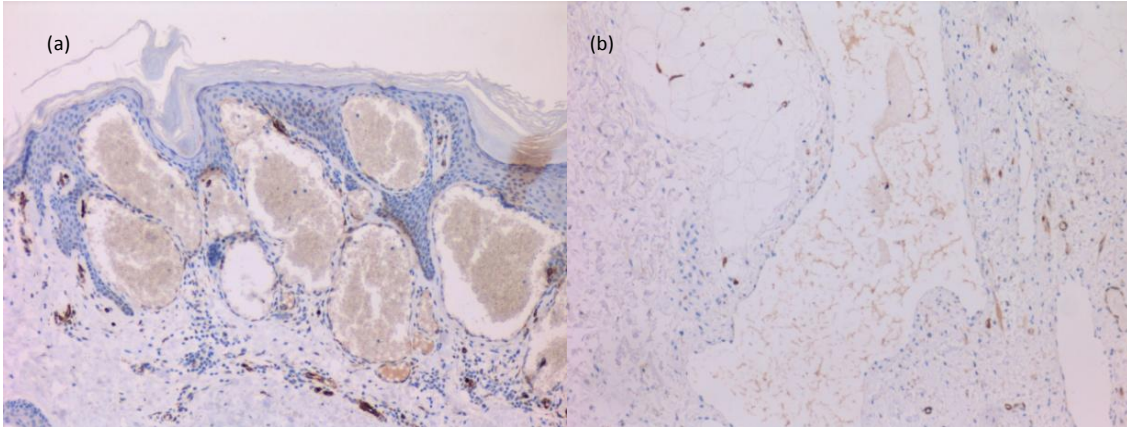
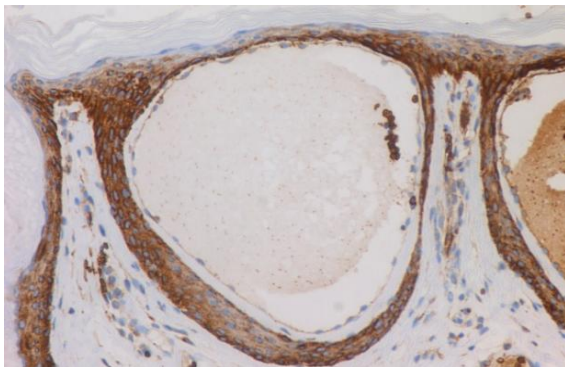


Figura 124 - Hemangioma microvenular (TW1, x40). Figura 125 - Hemangioma microvenular (TW1, x40).

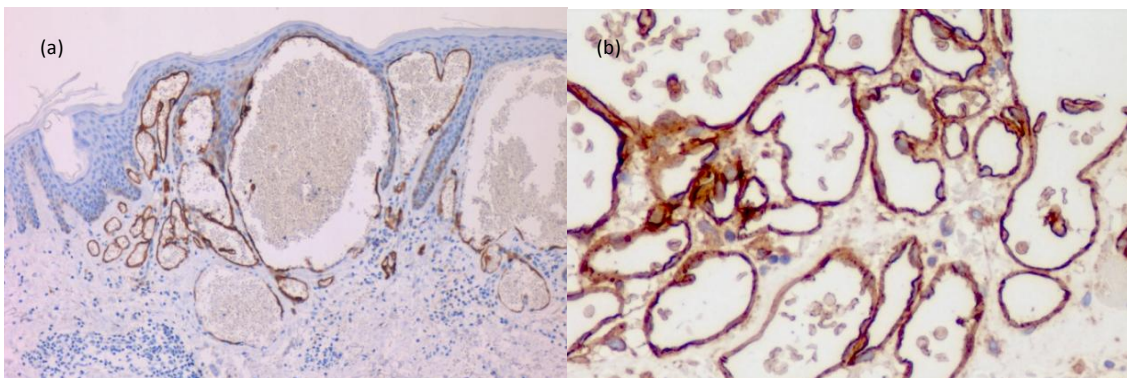




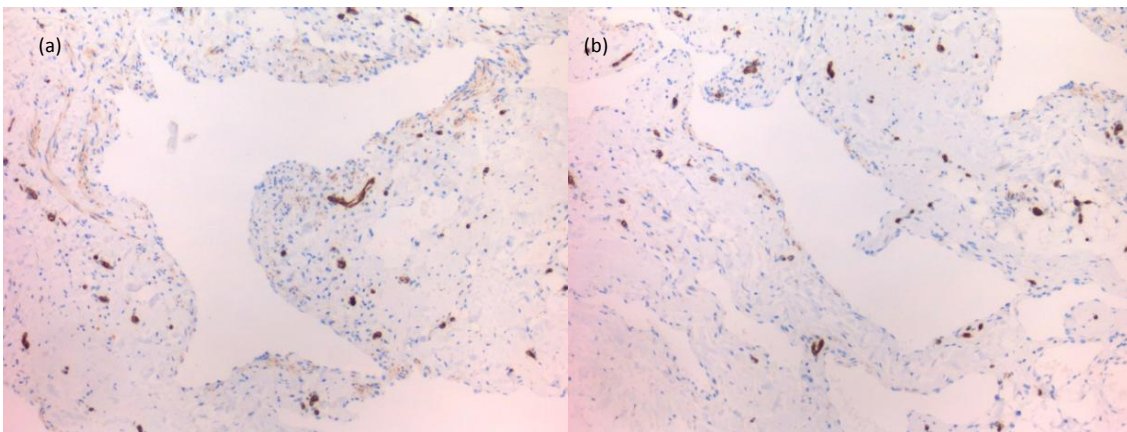
**Figura 126** - Malformação linfática: a) componente superficial (TW1, x40); b) componente profundo (TW1, x60).



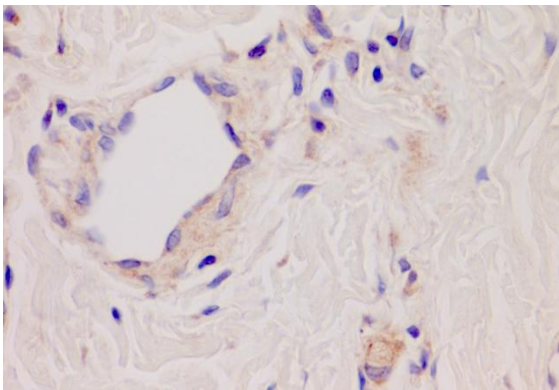
**Figura 127** - Malformação linfática, componente superficial (GLUT1, x100).



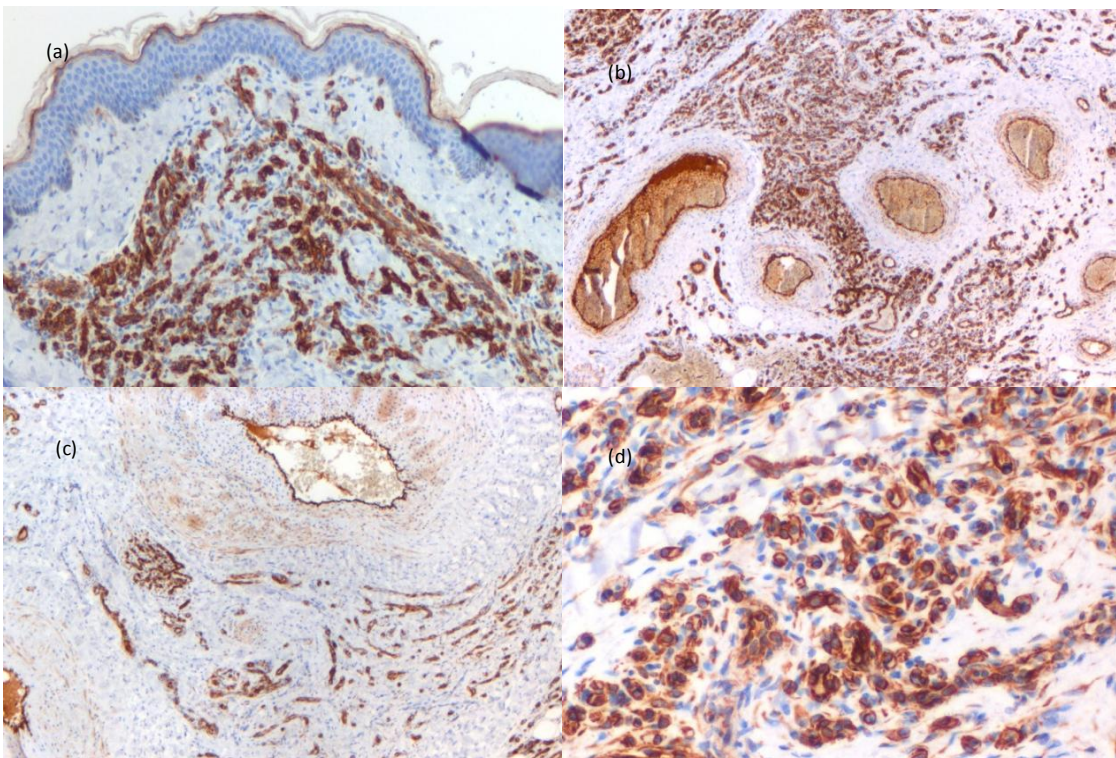
**Figura 128** - Malformação linfática, componente superficial: a) (D2-40, x40) e b) (D2-40, x60).



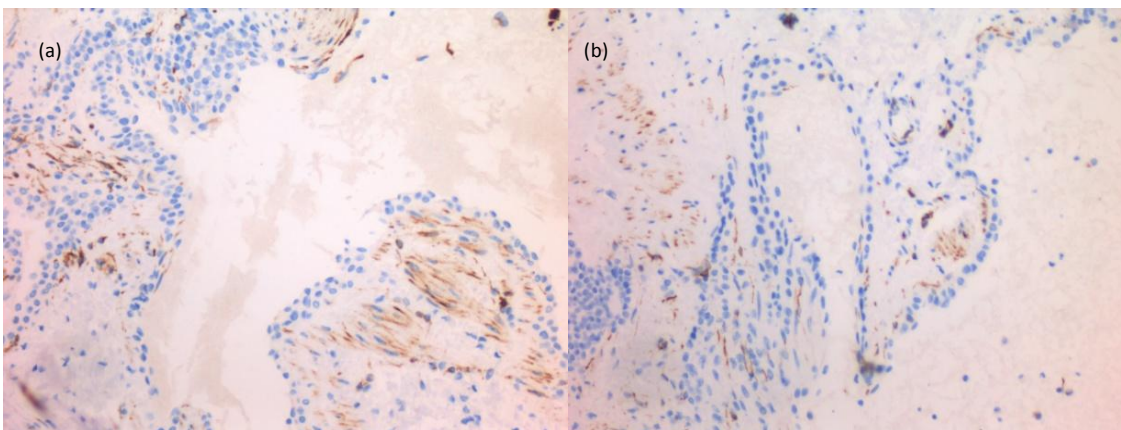
**Figura 129** - Malformação venosa (TW1, x60) (a) e (b).



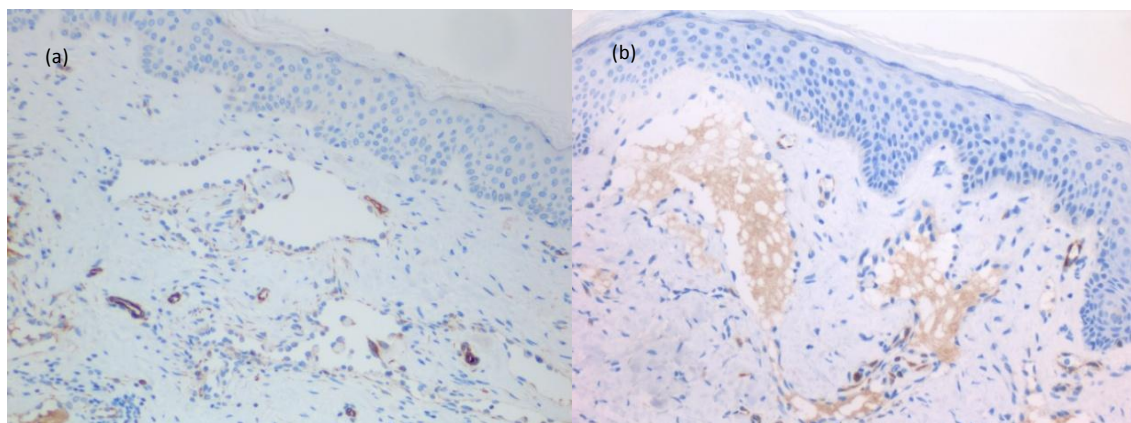
**Figura 130** - Malformação capilar (GLUT1, x200).



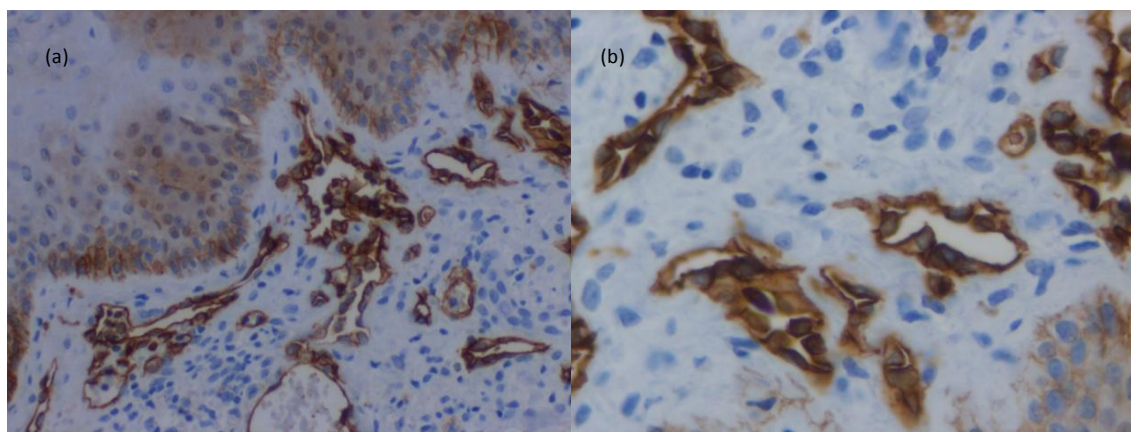
**Figura 131**- Malformação arteriovenosa: a) (TW1, x40); b) (TW1, x60); c) (TW1, x60) e d) (TW1, x100).



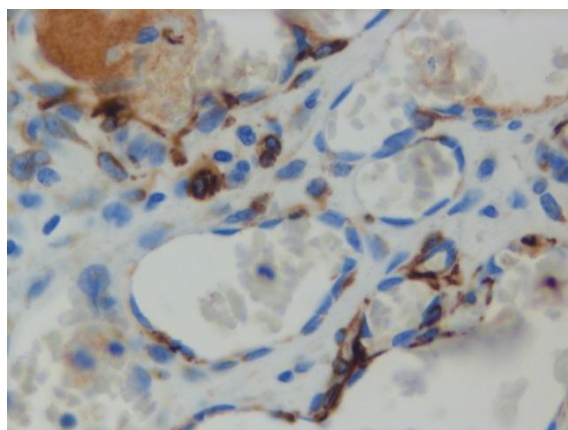
**Figura 132** - Malformação glomovenosa (TW1, x100) (a) e (b).



**Figura 133** - Hemangioma hobnail: a) (TW1, x40) e b) (TW1, x60).



**Figura 134** - Hemangioma hobnail: a) (D2-40, x200) e b) (D2-40, x400).



**Figura 135** - Angioqueratoma (TW1, x200).

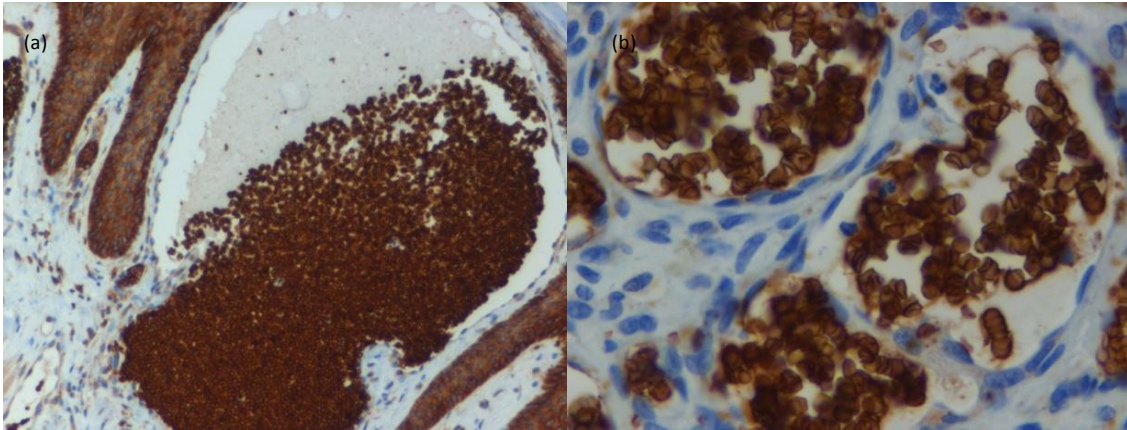


Figura 136 – Angioqueratoma: a) (GLUT1, x100) e b) (GLUT1, x400).

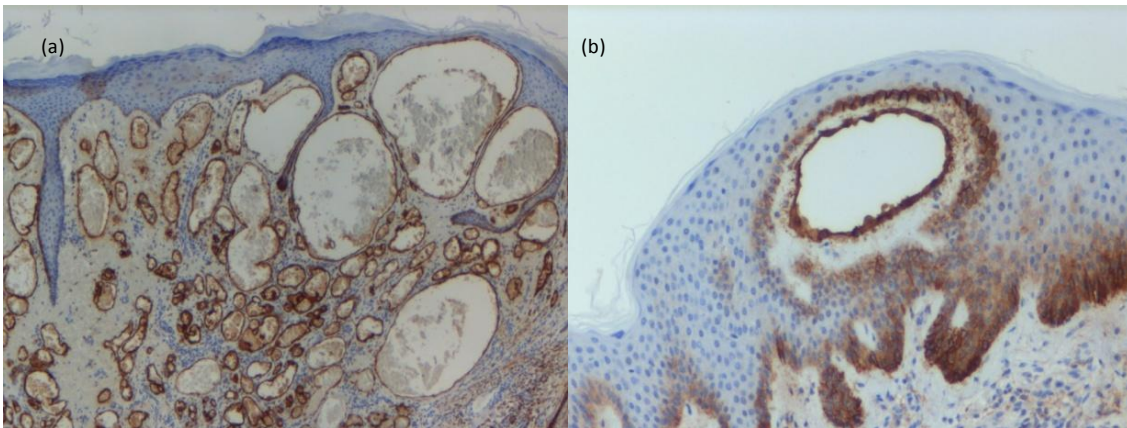


Figura 137 – Angioqueratoma: a) (D2-40, x40) e b) (D2-40, x100).

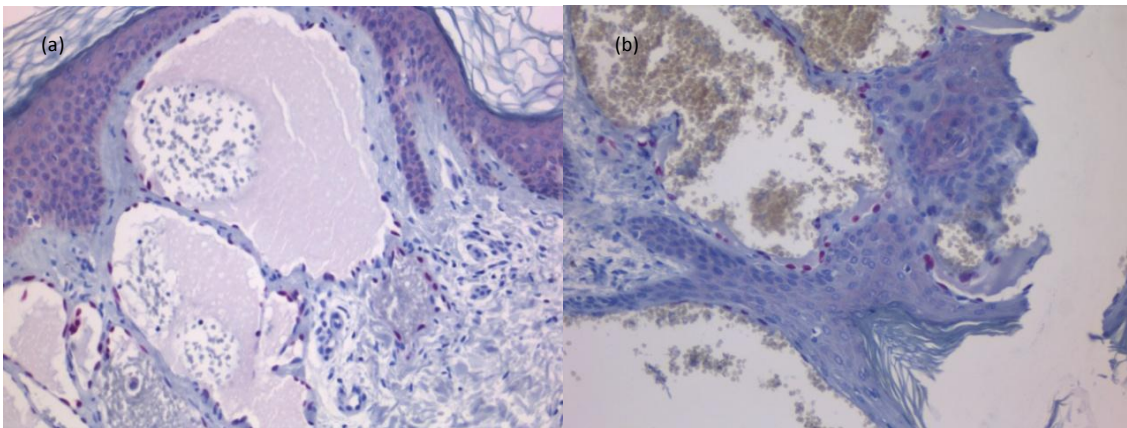
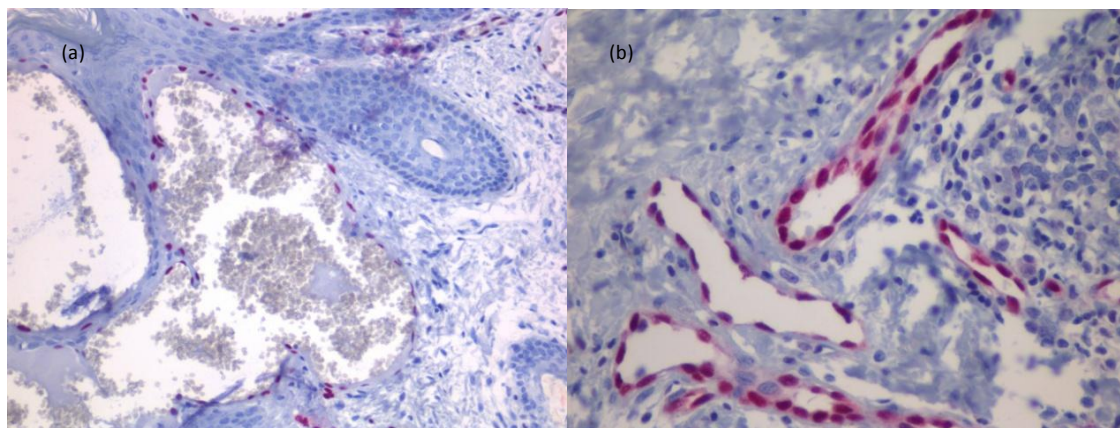


Figura 138 - Angioqueratoma (Prox-1, x60) (a) e (b).



**Figura 139** - Angioqueratoma: a) (ERG1, x60) e b) (ERG1, x100).



## 7. DISCUSSÃO

### 7.1. Diferenciar tumores vasculares benignos de malformações vasculares, com base no comportamento da expressão imuno-histoquímica do TW1

O TW1 é uma proteína, expressa durante a angiogênese e transformação maligna das células endoteliais,<sup>450</sup> que tem mostrado utilidade na diferenciação entre tumores vasculares e malformações vasculares.<sup>460,461,476</sup>

Lawley estudou a expressão do TW1 em 23 tumores vasculares e 20 malformações vasculares, observando no primeiro grupo positividade em 22 tumores vasculares e no segundo, ausência de expressão deste marcador.<sup>460</sup>

A expressão do TW1 nas anomalias vasculares foi alvo de estudo no presente trabalho e de publicação prévia.<sup>461</sup>

#### 7.1.1. Tumores vasculares

Na nossa série avaliou-se o padrão de imunorreatividade TW1 em 232 anomalias vasculares. Observamos positividade no citoplasma das células endoteliais em todos os casos de hemangioma infantil, independentemente da fase de evolução. A expressão do TW1 foi de igual modo identificada nas células endoteliais tumorais em todos os casos de hemangioma congênito, angioma em tufo, hemangioendotelioma kaposiforme, granuloma piogénico e hemangioma microvenular, resultados que corroboram a natureza tumoral destas lesões.

Identificou-se, adicionalmente, imunorreatividade TW1 nas células musculares do músculo eretor do folículo piloso e músculo da parede vascular, quer nos tumores vasculares quer nas malformações vasculares, correspondendo à expressão constitucional deste marcador no músculo liso em geral.

Verificámos em todos os hemangiomas verrucosos do presente estudo expressão endotelial de TW1. Os nossos resultados contrastam com os de Dhaybi<sup>476</sup> que investigou o comportamento da expressão de TW1 em 30 casos de anomalias vasculares, que classificou sob a designação imprecisa de angioqueratoma/hemangioma verrucoso, verificando ausência de imunorreatividade em 29 das 30 lesões. A maior frequência de angioqueratoma relativamente ao hemangioma verrucoso e a ausência de descrição histopatológica detalhada dos casos avaliados no estudo de Dhaybi, bem como a similaridade histológica do componente superficial da lesão no angioqueratoma e no hemangioma verrucoso, podem fazer supor que este autor investigou maioritariamente casos de angioqueratoma, entidade distinta clínica e histologicamente do hemangioma verrucoso, e que no nosso estudo se revelou em todos os casos TW1 negativos. A inclusão destas duas entidades distintas sob a mesma designação poderia assim explicar a aparente divergência entre os nossos resultados (angioqueratomas 14/14 TW1 negativos e hemangiomas verrucosos 5/5 TW1 positivos) e os de Dhaybi (angioqueratomas/hemangiomas verrucosos 29/30 TW1 negativos). Os resultados por nós obtidos constituem argumento adicional, de ordem imuno-histoquímica, para considerar os angioqueratomas e os hemangiomas verrucosos entidades distintas.

### 7.1.2. Malformações vasculares

Em contraste com o que se verificou nos tumores vasculares, a expressão do TW1 foi uniformemente negativa nas células endoteliais de todos os casos estudados com os diagnósticos de malformação linfática, malformação venosa, malformação mista, malformação glomovenosa e malformação capilar, o que corrobora sob o ponto de vista imuno-histoquímico a natureza malformativa destas lesões.

Nesta série de anomalias vasculares, demonstra-se assim, a utilidade de avaliação da expressão de TW1 na diferenciação entre tumores vasculares e malformações vasculares. Esta expressão foi consistentemente presente nos primeiros e, em contraste, uniformemente ausente nos últimos, confirmando e ampliando por extensão das entidades avaliadas, os dados da literatura.<sup>460,476</sup> Houve uma diferença estatisticamente significativa entre a expressão do TW1 nos tumores vasculares e malformações vasculares ( $\chi^2$ ,  $P < 7,64 \times 10^{-31}$ ).

Sublinha-se, no entanto, que em todos os 9 casos de malformação arteriovenosa investigados, e ao contrário dos resultados obtidos nas restantes malformações do presente estudo, observou-se expressão de imunorreatividade TW1 no endotélio lesional e na camada muscular da parede vascular.

As malformações arteriovenosas singularizam-se entre as malformações vasculares, por manifestarem determinado grau de atividade proliferativa.<sup>477</sup> Embora de causa não esclarecida, esta atividade poderia resultar de alterações nos pequenos vasos de forma a acomodar o aumento do fluxo vascular, ou ser intrínseca à gênese das malformações arteriovenosas.

A expressão do TW1 nas células endoteliais da lesão pode, por outro lado, estar relacionada com o estadio proliferativo das malformações arteriovenosas, tendo em consideração que todos os casos da presente série, uniformemente TW1 positivos, se encontravam no estadio II de Schobinger, clinicamente caracterizados por aumento progressivo das dimensões.

No presente estudo não se incluíram malformações arteriovenosas no estadio I de Schobinger (mancha eritematosa), já que este tipo de lesões por serem clinicamente interpretadas como exemplos de malformação capilar, não são biopsiadas nem excisadas. Justificar-se-ia a realização de estudos similares em lesões neste estadio, em que se supõe não haver proliferação, de forma a avaliar esta hipótese.

Em nenhuma das lesões de hemangioma hobnail avaliadas ocorreu expressão de TW1, verificando-se em todos os 52 casos avaliados, imunofenótipo semelhante ao das malformações vasculares. Este resultado constitui argumento *major*, conjuntamente com o comportamento da expressão de GLUT1 e de D2-40 neste tipo de lesão, a favor da reclassificação desta entidade, tradicionalmente incluída no seio dos tumores vasculares (cf. Capítulo 7.3 Estudo imuno-histoquímico com marcadores GLUT1 e D2-40 e Capítulo 7.5 Reclassificação de algumas anomalias vasculares).

Os angioqueratomas têm gerado controvérsia no que diz respeito à sua histogénese e consequente classificação no seio das anomalias vasculares, desde a descrição inicial. São lesões pouco estudadas do ponto de vista imuno-histoquímico não existindo, tanto quanto sabemos, estudos sobre a expressão de TW1. Na nossa série não se observou imunorreatividade TW1 em nenhum dos 14 angioqueratomas avaliados. Este dado, e os resultados por nós obtidos relativamente à expressão de GLUT1 e ao comportamento dos marcadores linfáticos, embora não permitam clarificar a histogénese deste tipo de anomalia



vascular aproximam-na, em termos imuno-histoquímicos, das malformações vasculares linfáticas (cf. Capítulo 7.5 Reclassificação de algumas anomalias vasculares).

## 7.2. Análise das características histopatológicas de 358 lesões

Nos casos de **hemangioma infantil** em fase proliferativa da nossa série, observou-se um padrão constituído por lóbulos sólidos de capilares em 100% dos casos. Em contraste, com a progressão da lesão para a fase involuída, dominou o padrão difuso (61% dos casos).

Em todas as fases deste tumor, os vasos predominantes eram capilares. Na fase proliferativa as células endoteliais agregavam-se em massas de cordões sólidos, por vezes com formação de lúmen, não se observando na maioria dos casos (78%) hialinização da parede vascular.

Na fase de involução, as células endoteliais tornaram-se achatadas, formando canais proeminentes e grandes vasos capilares de parede fina. Na fase involuída, observámos predomínio de hialinização da parede vascular em 34% dos casos.

Na fase proliferativa do hemangioma infantil o estroma era, em todos os casos, normal, enquanto na fase involuída correspondia a tecido fibroadiposo (50% dos casos), fibrose (44% dos casos) ou a tecido adiposo (6% dos casos).

Do ponto de vista histológico, os dados da nossa série corroboram os descritos por North.<sup>61</sup>

O **hemangioma congénito** pode ser clinicamente confundido com o hemangioma infantil na fase proliferativa ou de involução, apesar de serem tumores com evolução diferente.

Nos hemangiomas congénitos NICH documentou-se um predomínio do padrão lobular com áreas de padrão difuso. Nos hemangiomas congénitos RICH predominava o padrão lobular, constituído por capilares, separados por fibrose intersticial densa.

Nos **NICH** os lóbulos eram de maiores dimensões que os identificados nos RICH e os vasos possuíam lumina de maior diâmetro. As células endoteliais do NICH eram proeminentes e a fibrose intralobular exuberante. Os vasos extra lobulares tinham grandes dimensões e forma anormal, assemelhando-se aos vasos das malformações vasculares.

Nos **RICH** observou-se involução central da lesão, com ausência de lóbulos nessa localização, alterações não verificadas no NICH. No estroma de todas as observações de RICH evidenciavam-se depósitos de hemossiderina.

Ao contrário da descrição de North<sup>61</sup> que refere não haver hialinização da parede vascular nos hemangiomas congénitos, na nossa série observámos espessamento e disposição multilamelar da membrana basal vascular em 20% dos casos de NICH e 67% dos casos de RICH.

Nos casos de **angioma em tufo**, identificámos um padrão lobular na derme superficial e profunda, constituído por ninhos ou tufos, separados por um estroma sem particularidades ou com fibrose. Os lóbulos eram compostos por capilares densamente compactados contendo pequenos lumina arredondados. Observavam-se vasos linfáticos adjacentes aos lóbulos e na periferia destes. Não identificámos casos de sobreposição com hemangioendotelioma kaposiforme.

No **hemangioendelioma kaposiforme** observámos nódulos mal delimitados, constituídos por feixes de células fusiformes que formavam fendas luminais. Nos lóbulos identificámos ainda ninhos de células epitelioides.

Na margem da lesão, as células fusiformes estavam encapsuladas em fibrose densa. Nos casos estudados, observámos vasos linfáticos dilatados adjacentes aos lóbulos tumorais. Os vasos linfáticos nestas localizações foram previamente descritos por Lyons e Debelenko.<sup>93,171</sup>

Em todos os casos de **granuloma piogénico**, a lesão era exofítica com um padrão lobular constituído por capilares. Os lóbulos estavam envolvidos por um estroma com fibrose e/ou edema. Em nenhum destes tumores o componente lobular era intercalado com tecido intersticial sem particularidades, característico do hemangioma infantil.

Revisões histopatológicas sugerem que o **hemangioma verrucoso** pertence a um grupo heterogéneo de anomalia vascular com características de tumor vascular e de malformação vascular.<sup>117</sup>

A favor de tumor vascular podem invocar-se alguns aspetos histológicos caracteristicamente encontrados no hemangioma infantil, nomeadamente o padrão lobular com vasos de paredes espessadas com disposição multilamelar das membranas basais. As membranas basais multilamelares, também descritas por Tennant<sup>117</sup> no hemangioma verrucoso, foram identificadas em 2 dos casos na presente série. Em todos os nossos casos, identificámos vasos anómalos localizados na derme com extensão até ao tecido celular subcutâneo.

A nossa série de **hemangiomas microvenulares** é a segunda maior da literatura, com 9 casos. Na maior série, Hunt<sup>124</sup> analisa 10 hemangiomas microvenulares do ponto de vista histológico.

As características histológicas do hemangioma microvenular, por nós observadas, foram sobreponíveis às descritas previamente por Hunt e Requena.<sup>124,130</sup> Nos 9 casos, o tumor correspondia a proliferação mal definida de pequenos vasos, com parede fina e ramificação irregular, na derme papilar e reticular. Os lumina eram impercetíveis ou estavam colapsados. As células endoteliais eram normais ou proeminentes, sem atipia. Entre os vasos, observámos esclerose ligeira a moderada e linfócitos dispersos.

Nas 116 **malformações linfáticas** da nossa série observámos um predomínio de padrão difuso, com vasos linfáticos irregulares, grandes e distorcidos. No interior dos vasos, além da linfa e dos eritrócitos, observámos linfócitos em 59% dos casos e macrófagos em 35%. Este elevado número de casos com linfócitos e macrófagos, foi notório apenas nas malformações linfáticas não se observando em nenhum dos restantes tipos de malformação vascular investigados no presente trabalho.

Da análise comparativa entre as malformações linfáticas microquísticas e as malformações linfáticas macroquísticas verificou-se:

- (i) Os vasos de maiores dimensões foram observados nas malformações linfáticas macroquísticas.
- (ii) Na parede vascular das malformações linfáticas macroquísticas identificámos maior número de feixes de músculo liso com disposição em camadas de maior espessura.

As **malformações venosas** podem ser confundidas com malformações linfáticas do ponto de vista histológico. Nesta série verificamos algumas características que permitem ajudar nessa diferenciação:

- (i) A favor de malformação venosa destacamos vasos anormais com predomínio cavernoso.
- (ii) Na parede dos vasos das malformações venosas identificámos células musculares em 70% dos casos, dispostas em camadas finas e espessas enquanto nas malformações linfáticas as células musculares foram identificadas em 60% dos casos e a maioria disposta em camada fina.
- (iii) No interior dos vasos das malformações venosas observámos trombos em 70% dos casos e elementos tissulares (pequenos nervos ou vasos no interior do lúmen vascular, totalmente circundados por cavidades anormais) em 63%. Estas alterações foram notórias nas malformações venosas e encontradas esporadicamente nas malformações linfáticas. Por outro lado, nas malformações venosas identificámos escassos linfócitos ou macrófagos intravasculares enquanto nas malformações linfáticas estas células foram encontradas respetivamente em 59% e 35% dos casos.

Nas **malformações capilares** observadas, o padrão predominante foi difuso com vasos de tipo capilar. Os capilares localizaram-se na parte superior da derme reticular. O número de capilares era normal embora o diâmetro estivesse aumentado. A parede vascular era constituída por músculo fino.

Em todas **malformações arteriovenosas** observámos um padrão difuso com vasos de parede espessa e tortuosa (artérias e veias) e vasos de parede fina (capilares).

Nas **malformações glomovenosas** observadas, o padrão predominante foi difuso com vasos anómalos semelhantes aos encontrados nas malformações venosas. A contornar os vasos identificámos células cuboides, com núcleo redondo, citoplasma pálido e eosinofílico. Estas células, designadas de células glómicas, identificaram-se em todas as malformações glomovenosas.

As características mais importantes verificadas no diagnóstico do **hemangioma hobnail** foram:

- (i) Espaços vasculares dilatados, irregulares e de paredes finas na derme papilar que correspondiam a vasos linfáticos em 81% dos casos. Nas restantes lesões os espaços vasculares eram irregulares e em fenda, na derme, dissecando os feixes de colagénio.
- (ii) Células endoteliais proeminentes a contornar os vasos em 87% dos casos.
- (iii) Hemossiderina e extravasamento de eritrócitos em 67% dos casos.

O hemangioma hobnail corresponde, assim, a malformação linfática superficial com células endoteliais proeminentes, extravasamento de eritrócitos e depósitos de hemossiderina.

Em todos os **angioqueratomas** observámos hiperqueratose compacta, papilomatose e acantose irregular na epiderme. Os vasos capilares, localizados na derme papilar e por vezes na derme reticular, estavam dilatados e eram de parede fina. Estes achados são sobreponíveis com os descritos por Imperial.<sup>270</sup>

### 7.3. Estudo imuno-histoquímico com marcadores GLUT1 e D2-40

North<sup>17</sup> demonstrou que as células endoteliais do **hemangioma infantil** expressam GLUT1, um marcador também expresso nas células endoteliais da placenta. Na nossa série, este marcador foi positivo em todas as fases do hemangioma infantil.

A fisiopatologia do hemangioma infantil não é bem conhecida. Nguyen avaliou a importância da proliferação dos vasos linfáticos na fase proliferativa do hemangioma infantil. Concluiu que o D2-40 é negativo em todos os casos e que o hemangioma infantil é um tumor vascular sem competência linfática.<sup>443</sup> O marcador imuno-histoquímico D2-40 foi negativo em todos os casos da nossa série, corroborando os resultados de Nguyen. A expressão linfática no endotélio do hemangioma infantil foi estudada, previamente por Dadras,<sup>478</sup> com o marcador imuno-histoquímico LYVE-1 em 28 hemangiomas infantis, verificando-se expressão deste marcador nos lóbulos deste tumor vascular, sobretudo na fase proliferativa e numa percentagem variável das células do tumor que na maioria dos casos se situava entre os 10 e os 50 %. No estudo de Dadras et al,<sup>478</sup> não foi avaliada a expressão de D2-40, mas investigou-se um outro marcador linfático (Prox-1) que se revelou negativo na totalidade dos casos. Em contraste, Nguyen et al<sup>443</sup> demonstraram ausência de expressão de LYVE-1 em 17 de 18 casos de hemangioma infantil, que verificaram ser adicionalmente negativos para os marcadores linfáticos Prox-1 e D2-40. A discrepância de marcação LYVE-1 das células do hemangioma infantil verificada nestes 2 estudos dependeria mais da variabilidade do número de células LYVE-1 positivas nos hemangiomas infantis do que de diferenças de ordem técnica entre os trabalhos e não reflete a presença de um componente linfático no tumor, aspeto concordante com os nossos resultados. Com efeito, a positividade para o LYVE-1 nestes tumores, ainda que controversa é considerada como indicador de fenótipo vascular primitivo/precoce e não como indicador de filiação linfática das células marcadas.

No **hemangioma congénito**, pode observar-se, em grau variável, sobreposição histológica com os hemangiomas infantis e o diagnóstico microscópico pode ser suplementado imuno-histoquimicamente. O GLUT1, considerado o marcador imuno-histoquímico de maior utilidade no diagnóstico diferencial entre o hemangioma congénito e o hemangioma infantil revelou-se sistematicamente negativo no primeiro e uniformemente positivo neste último.

No nosso estudo, e corroborando o resultado de North et al<sup>61</sup> com 6 casos, de Enjolras et al<sup>59</sup> com 26 casos e de Song et al<sup>168</sup> com 26 casos, observou-se ausência de imunorreatividade GLUT1 em todos os casos de hemangioma congénito.

O marcador imuno-histoquímico D2-40, foi expresso nos vasos linfáticos grandes localizados entre os lóbulos de capilares nos hemangiomas congénitos. Estes vasos interlobulares não se observaram no hemangioma infantil. Nos lóbulos dos hemangiomas congénitos, não houve expressão do D2-40. Na série de Debelenko<sup>171</sup> com 10 RICH e 9 NICH verificou-se, de igual modo, ausência de expressão de D2-40 nos lóbulos tumorais.

A ausência de expressão do GLUT1 no **angioma em tufos** e no **hemangioendotelioma kaposiforme**, foi descrita previamente por Arai<sup>170</sup> numa série de respetivamente 9 e 4 casos e reforçada no nosso estudo.

Arai<sup>170</sup> identificou a presença de vasos linfáticos na periferia dos lóbulos de capilares do angioma em tufos. Na nossa série, confirmámos estes resultados.

No **hemangioendotelioma kaposiforme**, foi descrita expressão do D2-40 nas células fusiformes tumorais localizadas na periferia dos lóbulos.<sup>170</sup> Nos 2 casos da nossa série, além da

expressão deste marcador nesta localização, verificámos ainda positividade nos vasos linfáticos em tornos dos lóbulos. Os nossos resultados são sobreponíveis aos descritos por Debelenko.<sup>171</sup>

A ausência de expressão do D2-40 nas células endoteliais dos outros tumores estudados como o hemangioma infantil, hemangioma congénito, granuloma piogénico, angioma em tufo e hemangioma microvenular constitui critério útil no diagnóstico diferencial com o hemangioendotelioma kaposiforme e sugere diferenciação linfoendotelial do componente neoplásico.

Existem poucos estudos com os marcadores GLUT1 e D2-40 no **granuloma piogénico**. Arai<sup>170</sup> e North<sup>17</sup> estudaram respetivamente 6 e 8 casos com o GLUT1. Em ambos os estudos não houve expressão deste marcador em nenhuma lesão. Na nossa série de 13 casos, o marcador GLUT1 revelou-se negativo na totalidade das observações, reforçando os resultados dos estudos prévios. Esta negatividade pode ser útil no diagnóstico diferencial com o hemangioma infantil consistentemente GLUT1 positivo.

O comportamento da imunorreatividade D2-40 no granuloma piogénico foi estudado por Arai<sup>170</sup> em 6 casos e por Debelenko<sup>171</sup> em 10 outras observações. Não houve expressão deste marcador em nenhuma das lesões estudadas. Arai, verificou positividade para o D2-40 nos vasos linfáticos localizados entre os lóbulos. Na nossa série, de 13 casos, os grandes vasos localizados entre os lóbulos mostraram-se igualmente D2-40 positivos e não se observou expressão deste marcador nos lóbulos de capilares, corroborando assim, os resultados dos estudos publicados.

No **hemangioma verrucoso**, verificámos imunorreatividade GLUT1 em todos os casos. Os nossos resultados reforçam os de Tennant<sup>117</sup> que observou positividade em 7 de 11 hemangiomas verrucosos e de Clairwood que documentou expressão do marcador em 2 casos.<sup>479</sup>

Por sua vez, a ausência de expressão de D2-40 nos vasos tumorais na nossa série, confirma os resultados previamente descritos.<sup>117,479</sup> Numa das lesões da nossa série detetou-se positividade D2-40 confinada a vasos localizados na derme superficial, e que na nossa interpretação podem corresponder a linfangiectasias.

Os resultados por nós obtidos relativamente à expressão de GLUT1 e TW1 bem como o comportamento D2-40 verificado no hemangioma verrucoso, ainda que não permitam clarificar inequivocamente a histogénese deste tipo de anomalia vascular, aproximam-na, imunofenotipicamente dos tumores vasculares.

O **hemangioma microvenular** é um tumor vascular pouco estudado do ponto de vista imuno-histoquímico, sendo a nossa série a que reúne maior número de casos avaliados sobre este prisma.

Fernandez-Flores<sup>174</sup> estudou a expressão do D2-40 em 3 hemangiomas microvenulares. Não observou expressão nas células tumorais, enquanto os linfáticos na derme mostraram expressão para este anticorpo. Antes da disponibilidade de anticorpos anti-HHV 8 para estudo imuno-histoquímico de rotina em cortes desparafinados, este resultado foi importante, dada a similitude clínica e sobretudo histológica entre hemangioma microvenular e lesões maculosas do sarcoma de Kaposi, sistematicamente D2-40 positivo. Com a ausência de expressão de D2-40 nos 9 hemangiomas microvenulares da nossa série, corroboram-se estes dados que adicionalmente constituem argumento contra uma origem linfática para este tumor.

O comportamento da imunorreatividade GLUT1 não foi previamente avaliado no hemangioma microvenular. A expressão de GLUT1 é uma característica distintiva do hemangioma infantil<sup>17</sup> e ocorre no hemangioma verrucoso<sup>117</sup>. Nesta série de hemangiomas microvenulares, não se observou expressão com este marcador.

As características histológicas e imuno-histoquímicas do hemangioma microvenular foram alvo de publicação prévia no âmbito do presente estudo.<sup>480</sup>

Nesta série de **malformações linfáticas**, não ocorreu expressão do marcador GLUT1 nas células endoteliais, reforçando os resultados obtidos por Leon-Villapalos<sup>18</sup> e Lopez Gutiérrez.<sup>19</sup>

Segundo Castro, todas as células endoteliais das malformações linfáticas, expressam de forma heterogênea e focal o marcador linfático D2-40.<sup>445,447</sup> Na nossa série, a expressão consistente deste marcador nas lesões estudadas confirmou a sua natureza linfática.

O marcador GLUT1 não foi expresso em nenhum caso de **malformações venosas**, resultados que estão de acordo com os de Leon-Villapalos.<sup>18</sup> Embora existam poucos estudos na literatura com o marcador D2-40 nas malformações venosas,<sup>447</sup> não se observou expressão deste marcador nos nossos casos.

De igual modo, não se identificou imunorreatividade GLUT-1 ou D2-40 em nenhuma das **malformações capilares** da nossa série. Leon-Villapalos<sup>18</sup> e Lopez Gutierrez<sup>19</sup> estudaram o comportamento da expressão de GLUT1 como uma ferramenta diagnóstica na diferenciação entre hemangiomas infantis e malformações vasculares, havendo positividade desde marcador no primeiro grupo e negatividade no último. São escassos os estudos imuno-histoquímicos que avaliam a imunorreatividade GLUT1 nas malformações capilares.

Os marcadores GLUT1 e D2-40 não foram expressos em nenhum caso de **malformações arteriovenosas**, resultados concordantes com o caráter malformativo e não linfático deste tipo de anomalia vascular. Apenas a série de Leon-Villapalos<sup>18</sup> estuda a imunorreatividade GLUT1 nas malformações vasculares e inclui 3 casos de malformações arteriovenosas, verificando ausência de marcação. Por sua vez, Galambos<sup>448</sup> descreve a ausência de expressão de marcadores linfáticos num caso de malformação arteriovenosa.

Nas **malformações glomovenosas** não houve expressão dos marcadores GLUT1 e D2-40. Não encontramos estudos na literatura com estes dois marcadores neste tipo de malformação.

O marcador endotelial linfático D2-40 foi positivo em todos os **hemangiomas hobnail**, apoiando o fenótipo linfático. Estudos prévios de Mentzel<sup>267</sup> e Franke<sup>266</sup> indicavam uma natureza linfática destas lesões. No nosso estudo imuno-histoquímico, a expressão do D2-40 reforça essa análise prévia. O GLUT1 foi negativo em todos os casos estudados na nossa série. Embora nenhum estudo prévio ao por nós publicado<sup>269</sup> tenha investigado o comportamento da imunorreatividade GLUT1 no hemangioma hobnail, Daybi et al<sup>476</sup> obtiveram resultados sobreponíveis em 12 casos pediátricos desta entidade, corroborando o conceito da natureza linfática da lesão.

O marcador GLUT1 não foi expresso em 13 de 14 **angioqueratomas**. Os marcadores linfáticos D2-40, podoplanina e Prox-1 mostraram alguma positividade em todas as lesões estudadas, sugerindo um componente linfático para os angioqueratomas. Nenhuma das lesões foi negativa para estes 3 marcadores linfáticos em simultâneo. Não encontramos estudos na literatura com o marcador GLUT1 nem incluindo uma série de 3 marcadores linfáticos.

#### 7.4. Caracterização da fase dos hemangiomas infantis com marcadores endoteliais (CD31, CD34, antigénio relacionado com o FVIII e ERG1), marcadores de angiogénese e proliferação vascular (VEGF), marcadores de apoptose (BCL2), marcadores de proliferação celular (Ki-67) e alfa-actina do músculo liso

Durante a fase proliferativa do **hemangioma infantil**, vários marcadores da angiogénese têm expressão aumentada, incluindo o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).<sup>23</sup> Este, desempenha um papel importante na diferenciação das células endoteliais na fase proliferativa rápida do tumor.<sup>23,481,482</sup>

Na presente série de 86 hemangiomas infantis observámos maior expressão do VEGF na fase proliferativa e menor expressão na fase involuída. Ocorreu positividade para o VEGF em 100% dos casos na fase proliferativa, 34% na fase de involução e 11% na fase involuída.

Os marcadores endoteliais CD31 e CD34 demonstraram comportamentos diferentes entre si. A expressão do CD31 ocorreu em todos os casos de hemangioma infantil na fase proliferativa e em 39% dos casos na fase involuída. A expressão do CD34 ocorreu em 100% dos casos da nossa série, em todas as fases do hemangioma infantil.

Segundo Takahashi<sup>23</sup> o CD31 não é útil para distinguir as fases proliferativa e involução deste tumor, e a expressão do CD31 é maior nestas duas fases que na fase involuída. Este facto é explicado pela incapacidade das células senescentes expressarem CD31,<sup>23</sup> hipótese que os nossos resultados suportam. O CD34 é um marcador sensível e específico nas neoplasias vasculares<sup>483</sup> e constitucionalmente expresso por células *stem*, incluindo células *stem* angiogénicas, podendo a consistência de imunomarcção CD34 durante toda a evolução do hemangioma infantil estar relacionada com estes achados.

O FVIII reage com as células endoteliais dos vasos neoplásicos. As células endoteliais do hemangioma infantil foram positivas para o FVIII em 100% dos casos na fase proliferativa e em 56% na fase involuída. A positividade para o FVIII foi previamente descrita noutras séries.<sup>23,173,443,484</sup> A menor taxa de imunomarcção na fase involuída do hemangioma infantil correlaciona-se com o conceito acima referido da menor capacidade das células endoteliais sanguíneas senescentes expressarem marcadores endoteliais vasculares.

A expressão da alfa-actina do músculo liso observou-se nos pericitos e músculo liso dos vasos em 89% dos casos do hemangioma infantil na fase proliferativa, em 93% dos casos na fase de involução e em 22% dos casos na fase involuída. Estes resultados corroboram os obtidos por Takahashi<sup>23</sup> que verificou uma maior expressão da alfa-actina do músculo liso na fase de involução que nas fases proliferativa e involuída.

Hosaka<sup>484</sup> e Nguyen<sup>443</sup> verificaram que o músculo liso e os pericitos dos vasos do hemangioma infantil têm uma expressão marcada com a alfa-actina do músculo liso.

O BCL2 pode promover o crescimento do hemangioma infantil pela inibição da apoptose do endotélio. Nas séries de Yang<sup>434</sup>, Tang<sup>435</sup> e Mancini<sup>28</sup> a expressão do BCL2 no hemangioma infantil na fase proliferativa verificou-se maior que no hemangioma infantil na fase de involução. Na nossa série, na fase proliferativa houve expressão do BCL2 em 44% dos casos, na fase de involução houve expressão em 8% dos casos e na fase involuída em 0%, reforçando os resultados de Yang,<sup>434</sup> Tang<sup>435</sup> e Mancini<sup>28</sup>. Resultados contraditórios relativamente à expressão deste gene regulador da apoptose podem encontrar-se na série de Wang et al<sup>485</sup> em que todos os “hemangiomas em framboesa” avaliados, incluindo os na fase proliferativa foram

negativos para o BCL2. Todavia, o mesmo estudo documenta maior expressão de outro gene regulador da apoptose (BAX) nos hemangiomas em “framboesa” (hemangioma infantil) comparativamente às malformações vasculares, e conclui haver maior atividade apoptótica nos hemangiomas em “framboesa”, interpretação que coincide com a indicada pelos nossos achados.<sup>485</sup>

O ki-67 é um marcador de proliferação celular. A expressão nas células tumorais na fase proliferativa foi 15 a 30% (média 20,3%); na fase de involução <1 a 20% (média 6,4%) e na fase involuída <1 a 6% (média 1,9%). Estes dados confirmam a maior fração de crescimento na fase proliferativa. No estudo de Dyduch<sup>482</sup> a expressão do Ki-67 estava aumentada em todos os hemangiomas infantis na fase proliferativa e ausente em todas as malformações vasculares. Iwata<sup>486</sup> documentou hiperexpressão do Ki-67 em 7 hemangiomas infantis na fase proliferativa que foi semelhante à observada nos 5 granulomas piogênicos analisados.

Apesar do estudo destes marcadores nos restantes tumores vasculares não estar especificado nos objetivos, optámos pela sua inclusão neste trabalho.

São escassos os estudos imuno-histoquímicos com marcadores endoteliais no **hemangioma congénito**. Na série de North<sup>61</sup> com 6 hemangiomas congénitos ocorreu expressão nas células tumorais com os marcadores CD34, CD31 e FVIII. Na maioria dos casos da nossa série, os marcadores CD31, CD34 e FVIII foram expressos nas células endoteliais. A expressão do VEGF, alfa-actina do músculo liso e BCL2 foi variável. Na serie de Fisher com 1 caso de RICH e 2 casos de hemangiomas infantis (fase proliferativa e involução) observou-se expressão focal com a alfa actina do músculo liso no primeiro e expressão abundante na parede vascular dos hemangiomas infantis.<sup>487</sup> No estudo de Berenguer<sup>60</sup> que incluiu 21 observações de RICH, ocorreu expressão moderada com CD31 e Fator de Von Willebrand nas células endoteliais lobulares e extralobulares. A alfa actina do músculo liso foi expressa nos pericitos dos capilares intralobulares e vasos de drenagem. Na nossa série, 2 casos de RICH mostraram padrões de imunomarcação sobreponíveis com a alfa-actina do músculo liso.

Observámos expressão de 1 a 9% das células endoteliais (média de 4,2%) no NICH, com o Ki-67. A expressão de 1 a 25% (média 15,3%) no RICH, indica que no primeiro trimestre de vida, o RICH pode ter uma fração de crescimento maior que o NICH. Estes achados correlacionam-se com a involução rápida e completa do RICH, que sucede em regra por volta do 1 ano de idade.<sup>57,488,489</sup>

Os marcadores CD31, CD34 e VEGF foram expressos nas células tumorais de todos os casos analisados de **angioma em tufos**. Este padrão de imunomarcação foi descrito noutras séries.<sup>169,170,487,490,491</sup> O FVIII não foi expresso nas células endoteliais, corroborando os resultados de Mentzel et al<sup>169</sup> (que interpreta este padrão de imunomarcação como indicador de imaturidade fenotípica das células endoteliais do tumor) e de Okada et al.<sup>492</sup>

No angioma em tufos a alfa-actina do músculo liso foi expressa nas células do mesênquima dos lóbulos, corroborando os resultados de Alvarez-Mendonza et al<sup>490</sup> e de Mentzel et al<sup>169</sup> que analisaram respetivamente 4 e 2 casos desta anomalia vascular. A quantificação da expressão de Ki-67 indicou uma baixa fração de crescimento (6 a 10 %, média 9%) e o BCL2 mostrou positividade nas células endoteliais. Não encontramos outros estudos sobre o comportamento da imunorreatividade Ki-67 e BCL2 no angioma em tufos, constituindo os resultados por nós obtidos indicador indireto da natureza tumoral desta anomalia vascular.

Os marcadores CD31 e CD34 foram expressos nas células tumorais no centro dos lóbulos e nas células fusiformes na periferia dos casos analisados de **hemangioendelioma kaposiforme**.



Este padrão de expressão foi descrito por outros autores e traduz a complexidade/heterogeneidade histogénica deste tumor.<sup>93,169,171,490</sup> A alfa-actina do músculo liso foi expressa nos pericitos em torno dos canais vasculares nos lóbulos.

A expressão dos marcadores CD31, CD34, FVIII, VEGF e BCL2 nas células endoteliais e da alfa-actina do músculo liso nas células do mesênquima, na maioria dos casos de **granuloma piogénico** da nossa série, é concordante com os resultados previamente publicados.<sup>22,170,172,493,494</sup> Na série de Troida,<sup>173</sup> a maior da literatura com 43 casos, observou-se expressão do fator Von Willebrand e CD34 nas células endoteliais do lóbulos tumorais e da alfa-actina do músculo liso nas células do mesênquima. Bragado<sup>495</sup> e Yuan<sup>496</sup> estudaram a expressão do VEGF em respetivamente 5 e 15 casos de granuloma piogénico e verificaram expressão com este marcador nas células endoteliais proliferativas dos lóbulos.

A expressão do Ki-67 nas células tumorais dos 13 granulomas piogénicos foi de 5 a 30% (média 17,2%), valores semelhantes aos obtidos nos 9 hemangiomas infantis em fase proliferativa. Iwata<sup>486</sup> estudou 7 hemangiomas infantis em fase proliferativa e 5 granulomas piogénicos e não encontrou diferença significativa na atividade proliferativa destes dois tumores. Os resultados de Dyduch<sup>482</sup> com o Ki-67 no granuloma piogénico foram de 14.13±10.05, valores semelhantes aos da nossa série.

No seu conjunto os achados por nós verificados que essencialmente confirmam os publicados constituem argumento a favor da natureza tumoral e vascular sanguínea do granuloma piogénico e da intervenção de mecanismos antiapoptóticos a par da atividade proliferativa aumentada na génese desta anomalia vascular.

### 7.5. Reclassificação de algumas anomalias vasculares

Desde a descrição inicial do **hemangioma verrucoso** como malformação vascular por Imperial e Helwig, outros autores apoiaram esta classificação.<sup>118-121,497,498</sup>

Na presente série todos os hemangiomas verrucosos estavam presentes à nascença, tiveram crescimento proporcional sem involução, à semelhança das malformações vasculares.

Do ponto de vista imuno-histoquímico, todas as lesões mostraram positividade para o marcador TW1, exibindo um imunofenótipo semelhante aos tumores vasculares. A expressão do GLUT1 reforçou a natureza tumoral destas lesões.

O hemangioma verrucoso é uma anomalia vascular que do ponto de vista clínico é semelhante às malformações vasculares, embora do ponto de vista histológico e imuno-histoquímico se assemelha aos tumores vasculares. Mais estudos são necessários para entender a natureza desta anomalia vascular.

A classificação do hemangioma verrucoso foi alvo de estudo nesta tese e de publicação prévia no âmbito do atual trabalho.<sup>499</sup>

Embora de histogénese exata desconhecida, o **hemangioma hobnail** tem sido descrito como um tumor vascular.<sup>3</sup> Os nossos resultados indicam tratar-se de uma malformação linfática cutânea, presente à nascença e que apenas se torna clinicamente aparente anos mais tarde, na infância, adolescência ou no adulto. O extravasamento de eritrócitos, os depósitos de hemossiderina, a fibrose e a inflamação ocorrem secundariamente a traumatismos e outros agressores, objetivando do ponto de vista clínico a lesão.

A forma como o sangue chega aos vasos linfáticos é desconhecida. Uma explicação plausível é a persistência de comunicações entre o sistema vascular sanguíneo e linfático. Esta hipótese recapitularia o processo de formação de linfáticos a partir de vénulas pós capilares bem descrito no decurso da embriogénese.<sup>500,501</sup>

Alternativamente, o fluxo retrógrado dos vasos sanguíneos para os linfáticos anormais poderia explicar a presença de sangue nos vasos linfáticos. As paredes endoteliais fenestradas dos linfáticos favorecem o extravasamento do sangue para a derme circundante e consequentemente a deposição de hemossiderina.

Os nossos resultados indicam que o hemangioma hobnail tem uma morfologia semelhante à malformação linfática superficial microquística, com tendência para formar depósitos de hemossiderina, provenientes da extravasão de eritrócitos.

A classificação do hemangioma hobnail foi alvo de estudo nesta dissertação e de publicação prévia no âmbito deste trabalho.<sup>499</sup> Face às características desta lesão, propôs-se a designação de *malformação linfática superficial hemossiderótica*.

A Sociedade Internacional para Estudo das Anomalias Vasculares, classifica os **angioqueratomas** como malformações capilares,<sup>3</sup> embora outros autores considerem estas lesões como malformações mistas (capilares e linfáticas). As características clínicas, histológicas e imuno-histoquímicas descritas na literatura têm sido insuficientes para determinar se os angioqueratomas são tumores vasculares ou malformações vasculares.

A origem dos angioqueratomas tem sido tema de debate. Imperial e Helwig consideraram a dilatação vascular dos angioqueratomas solitários e múltiplos como telangiectasias em oposição a angiomas ou nevos.<sup>270</sup> Outros autores descreveram o “angioqueratoma *circumscriptum*” como uma malformação capilar-linfática hiperqueratósica, deixando a designação de “angioqueratoma” para lesões vasculares adquiridas que resultam da dilatação de vasos pré-existentes na derme papilar, acompanhadas de hiperqueratose na epiderme.<sup>116</sup> Mais ainda, foram descritos espaços vasculares similares ao angioqueratoma na superfície de malformações vasculares profundas.<sup>176,502</sup>

Não encontramos na literatura estudos nos angioqueratomas com o GLUT1 nem com um grupo de 3 marcadores linfáticos. Na presente série, não se detetou expressão para o TW1 em 14 de 14 casos nem para o GLUT1 em 13 de 14 casos. Verificou-se expressão para pelo menos um marcador linfático em todas as lesões estudadas.

Os angioqueratomas exibiram características imuno-histoquímicas semelhantes às malformações linfáticas. Embora o componente vascular capilar sanguíneo não possa formalmente ser excluído, foi demonstrado a existência de componente com fenótipo linfático.

Uma possibilidade para a coexistência de vasos malformados com características de capilares sanguíneos e de linfáticos, é a influência do fluxo vascular na reprogramação fenotípica dos vasos linfáticos em vasos sanguíneos. O endotélio linfático e a identidade vascular são regulados de forma negativa pelo fluxo sanguíneo, e alterações hemodinâmicas podem originar uma reprogramação na identidade dos vasos na vida pós-natal. A base genética e o desenvolvimento de vasos malformados durante a embriogénese, são apenas parte do processo, que se completa mais tarde pela resposta molecular e genética às forças hemodinâmicas.<sup>503</sup>

Está bem estabelecido que durante o desenvolvimento embrionário, os vasos linfáticos são provenientes das vénulas pós-capilares.<sup>500,501</sup> Uma explicação alternativa para a coexistência de vasos de tipo capilar sanguíneo e linfático no angioqueratoma pode relacionar-se com anomalias do desenvolvimento embrionário a este nível, originando malformações com componente misto (capilar e linfático).

Em conclusão, os angioqueratomas são anomalias vasculares de difícil classificação. Na criança e tendo em consideração os resultados imuno-histoquímicos, consideramos que se enquadram melhor no grupo das malformações vasculares, de acordo com a negatividade para o TW1. Demonstrou-se também a presença de componente linfático com positividade ou expressão focal para os marcadores linfáticos (D2-40, podoplanina e Prox-1), embora o componente capilar sanguíneo não pode ser excluído.

A classificação do angioqueratoma foi alvo de publicação prévia no âmbito do presente estudo.<sup>287</sup>

### 7.6. Avaliação da prevalência dos tumores vasculares e malformações vasculares

Avaliámos a prevalência das anomalias vasculares excisadas/biopsiadas em crianças, no Hospital Universitário Infantil Niño Jesús em Madrid, no período compreendido entre Junho de 1999 e Junho de 2009, totalizando 290 anomalias vasculares.

O **hemangioma infantil** é considerado o tumor vascular mais comum da infância. Na nossa série, o hemangioma infantil correspondeu a 71,1% dos tumores vasculares. O sexo feminino foi o mais afetado (3.7:1) corroborando os dados do grupo internacional de investigação do hemangioma infantil (2.4:1),<sup>6</sup> embora na nossa série o rácio tenha sido mais elevado.

As crianças com o diagnóstico de hemangioma infantil na fase proliferativa tinham uma idade média de 1 ano; na fase de involução uma média de 5 anos e 6 meses e na fase involuída verificou-se uma média de 8 anos e 8 meses. De acordo com Drolet,<sup>134</sup> a fase de crescimento rápido do hemangioma infantil geralmente não excede os 2 anos de idade. Posteriormente entra em fase quiescente. Estima-se que 50% das lesões envolvem de forma total ou parcial até aos 5 anos e 90% até aos 10 anos de idade.<sup>504,505</sup>

66% dos casos da nossa série localizaram-se na cabeça e pescoço e 26% no tronco. Nas séries de Fishman<sup>504,506</sup> e de Werner,<sup>507</sup> a localização mais frequente do hemangioma infantil também foi a cabeça e pescoço seguida do tronco.

A prevalência do hemangioma infantil foi de 29.7%.

Em todos os casos da nossa série, os **hemangiomas congénitos** estavam presentes à nascença. A idade média na altura da biopsia ou excisão foi de 8 meses.

Nos hemangiomas congénitos, o sexo masculino foi o mais afetado (1:1.7) de acordo com os achados da literatura.<sup>57,59,60</sup>

A localização mais frequente foi a cabeça e pescoço em 50% dos casos, dados que estão de acordo com as séries de Enjolras e Berenguer.<sup>59,60</sup>

A prevalência do hemangioma congénito foi de 2.8% (RICH: 1%, NICH: 1.8%).

Na nossa série com 8 casos de **angioma em tufos**, o sexo feminino foi o mais afetado (1.7:1). A idade média da realização da biopsia foi de 3 anos e 5 meses. Um dos oito angiomas em tufos era congênito, corroborando dados da casuística de Wilson-Jones.<sup>68</sup> Em 63% dos casos, o angioma em tufos localizou-se nos membros inferiores. Herron<sup>76</sup> com uma série de 5 casos descreve também esta localização como a mais frequente.

A prevalência do angioma em tufos foi de 2.8%.

A nossa série incluiu 2 casos de **hemangioendotelioma kaposiforme**. A idade média de diagnóstico foi de 1 ano e 4 meses. O sexo mais afetado foi o feminino e as localizações predominantes o tronco e membro inferior. Na série de Debelenko<sup>171</sup> com 24 casos o sexo feminino foi o mais atingido (1.2:1), a idade média de diagnóstico foi de 9 meses e a localização mais frequente foi o tronco seguida dos membros inferiores.

A prevalência do hemangioendotelioma kaposiforme foi de 0.7%.

Na presente série todos os **granulomas piogénicos** foram adquiridos. A idade média na altura da biopsia/excisão foi de 7 anos e 10 meses. Na série de Patrice<sup>103</sup> com 178 casos, a idade média de diagnóstico foi de 6 anos e 8 meses. No nosso estudo, o sexo feminino foi o mais afetado (1.6:1), o que contrasta com o de Patrice, que observou predomínio do sexo masculino (2:3). Na série de Troida,<sup>173</sup> com 43 casos localizados na mucosa oral, as lesões predominavam, como nos nossos casos, no sexo feminino (1.5:1).

A localização mais frequente foi, por ordem decrescente a cabeça e pescoço (77%), seguida dos membros superiores (15%) e do tronco (7,7%). Na série de Patrice<sup>103</sup> a localização mais frequente foi a cabeça e pescoço (62%), seguida do tronco (19,7%) e dos membros superiores (12,9%).

A prevalência do granuloma piogénico foi de 4.5%.

O **hemangioma verrucoso** é uma anomalia vascular congénita com crescimento proporcional ao crescimento do doente. Todos os nossos casos estavam presentes à nascença, apresentaram crescimento progressivo e dimensões que variaram entre os 2,5x3,2 cm e os 10x6 cm.

A idade média à data da biopsia/excisão foi de 9 anos e 3 meses. O sexo mais afetado foi o masculino (1:3) com localização mais frequente no membro inferior. Na série de Tennant<sup>117</sup> todos os casos estavam presentes à nascença e predominavam nos membros.

O quinto caso foi diagnosticado em 2012, fora do período estipulado para este estudo pelo que não foi incluído.

Para melhor caracterização do hemangioma verrucoso estudámos mais 8 casos provenientes do Complexo Hospitalário Universitário A Coruña e do Consorcio Hospital General de Valencia, que não foram incluídos nesta tese e estão publicados no *Journal of Cutaneous Pathology*,<sup>499</sup> perfazendo a maior série da literatura após a descrição inicial de Imperial e Helwig<sup>115</sup> em 1967.

A prevalência do hemangioma verrucoso foi de 1.4%.

Nos 9 casos de **hemangioma microvenular**, a localização mais frequente, por ordem decrescente, foi o membro superior (67%) seguida do tronco (22%) e do membro inferior

(11%) achados sobreponíveis à análise de Hunt et al<sup>124</sup> que estudou 10 casos. O sexo feminino foi mais afetado (1.3:1) e a idade média de excisão foi de 41 anos.

Não incluímos os hemangiomas microvenulares nesta casuística por se tratar de lesões de adultos provenientes de outro hospital.

Estudámos um total de 116 **malformações linfáticas** (91 malformações linfáticas microquísticas e 25 malformações linfáticas macroquísticas). À semelhança de todas as malformações vasculares, as malformações linfáticas estavam presentes à nascença ou foram identificadas nos primeiros anos de vida. A idade média à data da biopsia/excisão foi de 6 anos.

Apesar de alguns estudos não demonstrem predomínio de sexo, enquanto outros autores referem um predomínio do sexo masculino,<sup>179,184,185</sup> na presente série verificou-se um predomínio do sexo feminino (1.3:1).

A localização mais frequente das malformações microquísticas por nós estudadas, foi o tronco seguido dos membros inferiores e da cabeça e pescoço. Noutras séries os resultados foram semelhantes e as localizações mais frequentes as axilas, ombros, região proximal dos membros, pescoço e língua.<sup>189,193,508</sup>

Quanto às malformações linfáticas macroquísticas, a localização mais frequente na nossa série foi a cabeça e pescoço seguida do tronco. Estas localizações foram semelhantes às descritas na série de Bill.<sup>509</sup>

A prevalência da malformação linfática foi de 40% e da malformação mista de 0,7%.

À semelhança de todas as malformações vasculares, as **malformações venosas** estavam presentes à nascença ou foram identificadas nos primeiros anos de vida. A idade média no momento da realização das biopsias/excisões foi de 6 anos, o que corresponde à altura de crescimento mais pronunciado das lesões.<sup>175</sup>

Na nossa série, o sexo feminino foi mais afetado (1.3:1) e a localização mais frequente os membros inferiores (43%), seguido da cabeça e pescoço (27%), membros superiores (23%) e tronco (7%). A localização é importante pelas estruturas que pode afetar, influenciando o prognóstico.<sup>175,510</sup>

A prevalência da malformação venosa foi de 10.3%.

O baixo número de **malformações capilares** nesta série está relacionado com a ausência de biopsias ou excisões, tendo em conta que o diagnóstico na maioria dos casos é clínico.

Os 2 casos estudados estavam presentes à nascença, não houve predomínio de sexo (1:1) e localizaram-se na face e membro inferior.

A prevalência da malformação capilar foi de 0.7%.

À semelhança das malformações linfáticas e venosas, as **malformações arteriovenosas** estavam presentes à nascença ou identificaram-se nos primeiros anos de vida. A idade média de excisão ou biopsia foi 8 anos e 2 meses. A localização mais frequente foi a cabeça e pescoço (56%) seguida dos membros inferiores (22%) e tronco (22%). Noutras séries analisadas, os

resultados foram semelhantes e a localização mais frequente foi a cabeça e pescoço.<sup>240,241</sup> O sexo mais afetado na nossa série foi o feminino (2:1), corroborando os resultados de Kohout<sup>241</sup> que descreve um predomínio do sexo feminino (1.5:1). Na série de Enjolras<sup>240</sup> não se verificou predomínio de sexo.

A prevalência da malformação arteriovenosa foi de 1%. Os restantes 6 casos não foram incluídos para estudo da prevalência por não serem do Hospital Universitário Niño Jesús.

Nos 2 casos de **malformações glomovenosas**, o sexo masculino foi mais afetado e a localização mais frequente foi os membros inferiores. À semelhança de todas as malformações vasculares, estas malformações glomovenosas estavam presentes à nascença.

A prevalência da malformação glomovenosa foi de 0,7%.

Os casos estudados de **hemangioma hobnail** são provenientes de adultos observados no laboratório *Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor*, em Friedrichshafen, na Alemanha, razão pela qual a prevalência não foi incluída neste estudo pediátrico. A nossa série é a segunda maior descrita na literatura, seguida da série de Mentzel.<sup>267</sup>

A idade média de biopsia/excisão foi de 32 anos, sendo o sexo masculino o mais afetado (1:1.4), com localização mais frequente o tronco (38%), seguida dos membros inferiores (35%) e superiores (25%). A série de Mentzel<sup>267</sup> com 62 casos tem resultados semelhantes aos da nossa série, com idade média de diagnóstico aos 32 anos, predomínio do sexo masculino (1:1.4) e localização mais prevalente no tronco.

Nesta série de **angioqueratomas**, 12 lesões foram adquiridas e 2 congénitas. A idade média na altura da biopsia ou excisão foi de 7 anos. O sexo masculino foi o mais afetado (1:1.8). A localização mais frequente por ordem decrescente foi o membro inferior (64,2%), seguida do membro superior (21.4%).

Os nossos resultados são semelhantes aos de Imperial e Helwig<sup>270</sup> que estudaram 116 angioqueratomas solitários do ponto de vista clínico. Verificaram que a localização mais frequente é nos membros inferiores seguida dos membros superiores e tronco; o sexo mais afetado foi o masculino em 82% dos casos. A idade predominante foi a segunda e terceira década, dados que não podemos comparar tendo em consideração que o presente estudo é pediátrico.

Em 13 doentes as lesões eram únicas e em 1 doente múltiplas sem associação com patologia sistémica, compostas por pápulas ou placas vasculares hiperqueratósicas com 0,3 a 2,5 cm de maior diâmetro, diagnosticadas de angioqueratomas solitários (N=12), angioqueratomas múltiplos (N=1) e Mibelli (N=1).

A prevalência do angioqueratoma foi de 4.8%.

## 8. CONCLUSÕES

O trabalho apresentado estuda as características histológicas de uma série de 358 doentes com anomalias vasculares e as características imuno-histoquímicas de um subgrupo de 232 doentes.

Os objetivos do nosso estudo retrospectivo foram efetuar uma análise das características histopatológicas das lesões e avaliar a utilidade das técnicas imuno-histoquímicas no diagnóstico.

Do estudo efetuado nos tumores vasculares e nas malformações vasculares podemos concluir:

O TW1 é um marcador útil na distinção imuno-histoquímica entre tumores vasculares e malformações vasculares. Além de ser expresso nas células endoteliais dos tumores vasculares e das malformações arteriovenosas, o TW1 é ainda expresso nas células musculares (músculo eretor do folículo piloso e parede muscular vascular). Há uma diferença estatisticamente significativa entre a expressão do TW1 nos tumores vasculares e malformações vasculares ( $\chi^2$ ,  $P < 7,64 \times 10^{-31}$ ).

As malformações arteriovenosas são a única malformação vascular que expressa o marcador TW1.

O marcador GLUT1 é expresso nas células endoteliais do hemangioma infantil (em todas as fases) e no hemangioma verrucoso. O marcador GLUT1 não é expresso nos hemangiomas congénitos (NICH e RICH), angioma em tufos, hemangioendotelioma kaposiforme, granuloma piogénico, hemangioma microvenular, malformação linfática, malformação venosa, malformação mista, malformação arteriovenosa, malformação glomovenosa, hemangioma hobnail e angioqueratoma.

O **hemangioma infantil** é o tumor vascular benigno mais frequente na infância. No presente estudo teve uma prevalência de 29.7% das anomalias vasculares e correspondeu a 71,1% dos tumores vasculares. As crianças com o diagnóstico de hemangioma infantil na fase proliferativa tinham uma idade média de 1 ano; na fase de involução uma média de 5 anos e 6 meses e na fase involuída verificou-se uma média de 8 anos e 8 meses.

É mais prevalente no sexo feminino (3.7:1) e localiza-se com maior frequência na cabeça e pescoço (66%).

O hemangioma infantil na fase proliferativa é constituído por um padrão lobular de capilares sólidos, não se observando hialinização da parede vascular na maioria dos casos, nem alterações ao nível do interstício.

Na fase de involução, as células endoteliais tornam-se achatadas, formando canais proeminentes de parede fina, com hialinização da parede vascular. O estroma é composto por áreas de tecido adiposo, fibrose ou ambos.

Na fase involuída o padrão difuso predomina. É caracterizada por vasos de maior calibre com paredes finas, constituídas por pericitos e predomínio de hialinização da parede vascular. No interstício abunda fibrose e/ou tecido adiposo.

As células tumorais do hemangioma infantil não reagem com o marcador D2-40.

Os marcadores CD31, CD34, VEGF, FVIII, BCL2 e alfa-actina do músculo liso são expressos na maioria dos casos de hemangioma infantil em fase proliferativa.

O VEGF é expresso em maior número de casos na fase proliferativa do hemangioma infantil que nas fases de involução e involuída.

A expressão do CD31 e do FVIII ocorre em todos os casos de hemangioma infantil na fase proliferativa e em menor número de casos nas restantes fases.

A expressão do CD34 ocorre em todos os dos casos de hemangioma infantil, independentemente da fase.

A alfa-actina do músculo liso é expressa nos pericitos e músculo liso dos vasos, em maior número de casos na fase de involução.

A expressão do BCL2 verificou-se maior no hemangioma infantil na fase proliferativa que na fase de involução. Não há expressão de BCL2 na fase involuída.

O marcador Ki-67 é expresso numa percentagem maior de células tumorais na fase de proliferativa do que nas fases de involução e involuída.

Os **hemangiomas congénitos**, NICH e RICH, estão presentes à nascença. Neste estudo, o sexo masculino foi o mais afetado (1:1.7) e a localização mais frequente foi a cabeça e pescoço. A prevalência do hemangioma congénito foi de 2.8% (RICH: 1%, NICH: 1.8%).

Do ponto de vista histológico existem diferenças que permitem a distinção entre o hemangioma congénito NICH e o hemangioma congénito RICH.

Os hemangiomas congénitos **NICH** são compostos por lóbulos de maiores dimensões, que os identificados nos RICH, e os vasos com lumina de maior diâmetro. As células endoteliais são proeminentes, com fibrose intralobular exuberante. Os vasos extra lobulares são de grandes dimensões e forma anormal, assemelhando-se aos vasos das malformações vasculares.

Nos hemangiomas congénitos **RICH** há involução central da lesão, com ausência de lóbulos nessa localização. Os lóbulos são compostos por capilares e fibrose intersticial densa. No estroma evidenciam-se depósitos de hemossiderina.

Os marcadores CD31, CD34 e FVIII são expressos nas células endoteliais na maioria dos casos. A expressão do VEGF, alfa-actina do músculo liso e BCL2 é variável. A expressão do Ki-67 é maior no RICH que no NICH, o que pode indicar uma maior fração de crescimento nos primeiros meses de vida.

O marcador imuno-histoquímico D2-40 é expresso nos grandes vasos linfáticos localizados entre os lóbulos dos hemangiomas congénitos.

Neste estudo, o **angioma em tufos** foi mais prevalente no sexo feminino (1.7:1) e localizou-se com maior frequência nos membros inferiores. A maioria das lesões foi adquirida, embora possam estar presentes à nascença. A sua prevalência foi de 2.8%.



O angioma em tufos é constituído por um padrão lobular em tufos ou ninhos na derme superficial e profunda. Os lóbulos são compostos por capilares densamente compactados contendo pequenos lumina arredondados. O interstício é composto por estroma sem particularidades ou fibrótico. Em torno dos lóbulos há vasos linfáticos que formam uma meia-lua.

Os marcadores CD31, CD34, VEGF e BCL2 são expressos nas células tumorais, em contraste com o FVIII que não é expresso. O Ki-67 indica uma baixa fração de crescimento.

O marcador imuno-histoquímico D2-40 é expresso nos vasos linfáticos que contornam os lóbulos e nos vasos linfáticos dilatados interlobulares.

Neste estudo, o **hemangioendotelioma kaposiforme** foi mais prevalente no sexo feminino e localizou-se no tronco e membro inferior. A idade média de diagnóstico foi de 1 ano e 4 meses. A sua prevalência foi de 0.7%.

O hemangioendotelioma kaposiforme é constituído por lóbulos mal delimitados, compostos por feixes de células fusiformes que formam fendas luminais com eritrócitos, a contornar ninhos de células epitelioides. Na margem da lesão, as células fusiformes são encapsuladas em fibrose densa. Há vasos linfáticos dilatados adjacentes aos lóbulos tumorais.

Os marcadores CD31 e CD34 são expressos nas células tumorais no centro dos lóbulos e nas células fusiformes na periferia. A alfa-actina do músculo liso é expressa nos pericitos em torno do endotélio vascular.

O marcador imuno-histoquímico D2-40 é expresso nas células fusiformes tumorais, nos vasos linfáticos dilatados proeminentes na periferia dos lóbulos tumorais e entremeados nos lóbulos.

Neste estudo, o **granuloma piogénico** foi mais prevalente no sexo feminino (1.6:1) e localizou-se com maior frequência na cabeça e pescoço, seguida dos membros superiores e do tronco. A sua prevalência foi de 4.5%.

O granuloma piogénico é um tumor exofítico com padrão lobular constituído por capilares e estroma com fibrose e/ou edema.

Há expressão dos marcadores CD31, CD34, FVIII, VEGF e BCL2 nas células endoteliais e da alfa-actina do músculo liso nas células do mesênquima.

As células tumorais no granuloma piogénico têm uma fração de crescimento semelhante às células tumorais do hemangioma infantil em fase proliferativa, de acordo com o marcador Ki-67.

Entre os lóbulos do granuloma piogénico há vasos linfáticos grandes que expressam o marcador imuno-histoquímico D2-40.

O **hemangioma verrucoso** é uma anomalia vascular congénita com crescimento proporcional ao crescimento do doente. Neste estudo, o hemangioma verrucoso foi mais prevalente no sexo masculino (1:3) e localizou-se com maior frequência nos membros inferiores. A prevalência foi de 1.4%.

O hemangioma verrucoso tem características clínicas e evolutivas que favorecem a sua inclusão entre as malformações vasculares e características histológicas e imuno-histoquímicas a favor de tumor vascular, constituindo uma anomalia vascular de difícil classificação.

Do ponto de vista histológico todos os hemangiomas verrucosos invadem a derme profunda e tecido subcutâneo, aspeto que permite o diagnóstico diferencial com os angioqueratomas que se circunscrevem à derme superficial. Têm características histológicas encontradas no hemangioma infantil, nomeadamente o padrão lobular com vasos de paredes espessadas com disposição multilamelar das membranas basais.

O hemangioma verrucoso, do ponto de vista imuno-histoquímico é caracterizado por expressar o marcador GLUT1 e TW1 e não expressar o marcador D2-40.

Neste estudo, o **hemangioma microvenular** foi mais prevalente no sexo feminino (1.3:1) e localizou-se com maior frequência no membro superior, seguido do tronco e do membro inferior.

O hemangioma microvenular é constituído por uma proliferação irregular e mal definida de vasos colapsados ou de pequeno lúmen, de paredes finas, dispostos na derme papilar e reticular.

O hemangioma microvenular não tem origem linfática e não expressa o marcador D2-40.

Neste estudo, as **malformações linfáticas** estavam presentes à nascença ou foram identificadas nos primeiros anos de vida. Verificou-se um predomínio do sexo feminino (1.3:1). A localização mais frequente das malformações microquísticas foi o tronco seguido dos membros inferiores e da cabeça e pescoço. Quanto às malformações linfáticas macroquísticas, a localização mais frequente foi a cabeça e pescoço seguida do tronco. A prevalência das malformações linfáticas foi de 40%.

As malformações linfáticas microquísticas têm maioritariamente um padrão difuso com vasos linfáticos irregulares, grandes e distorcidos. No interior dos vasos, além de linfa e de eritrócitos, observa-se caracteristicamente linfócitos e macrófagos em elevado número.

As malformações linfáticas macroquísticas quando comparadas com as microquísticas são compostas por vasos de maiores dimensões e maior número de feixes de músculo liso com disposição em camadas de maior espessura na parede vascular.

As malformações linfáticas expressam D2-40.

O termo “linfangioma” é errôneo, visto que estas lesões são malformações e não tumores vasculares. Todos os casos da nossa série estavam presentes à nascença ou foram diagnosticados nos primeiros anos de vida. A nível histológico observámos vasos linfáticos distorcidos e irregulares. No estudo imuno-histoquímico o TW1 foi negativo, resultado observado na maioria das malformações vasculares.

Neste estudo, as **malformações venosas** estavam presentes à nascença ou foram identificadas nos primeiros anos de vida. Verificou-se um predomínio do sexo feminino (1.3:1). Tiveram como localização mais frequente os membros inferiores, seguidos da cabeça e pescoço, membros superiores e tronco. A sua prevalência foi de 10.3%.

As malformações venosas podem ser confundidas com malformações linfáticas do ponto de vista histológico embora existam características que permitem ajudar nessa diferenciação. Os vasos das malformações venosas são anormais com predomínio cavernoso. As paredes dos vasos das malformações venosas têm camadas musculares mais espessas que as paredes vasculares das malformações linfáticas. No interior dos vasos das malformações venosas é comum observar-se trombos e elementos tissulares normais (pequenos nervos, arteríolas ou células do estroma no interior do lúmen vascular, circundadas de cavidades vasculares anormais).

As malformações venosas não expressam o marcador D2-40.

No presente estudo, as **malformações capilares** estavam presentes à nascença, não houve predomínio de sexo (1:1) e localizaram-se na face e membro inferior. A prevalência da malformação capilar foi de 0.7%.

São compostas por um padrão difuso com vasos de tipo capilar. O número de capilares é normal (embora o diâmetro esteja aumentado) com localização na parte superior da derme reticular. A parede vascular é constituída por músculo fino.

No presente trabalho, todas as **malformações arteriovenosas** estavam presentes à nascença ou identificaram-se nos primeiros anos de vida. A localização mais frequente foi a cabeça e pescoço, seguida dos membros inferiores e tronco, sendo o sexo feminino o mais afetado (2:1). A sua prevalência foi de 1%.

A malformação arteriovenosa é constituída por um padrão difuso de artérias grandes e tortuosas, veias com a parede espessa e um número indeterminado de pequenos vasos capilares.

A malformação arteriovenosa é caracterizada do ponto de vista imuno-histoquímico por expressar TW1, o que constitui particularidade distintiva entre as malformações vasculares, e não expressar o D2-40.

No presente estudo, nas **malformações glomovenosas**, o sexo masculino foi mais afetado e a localização mais frequente os membros inferiores. Todas as lesões estavam presentes à nascença. A prevalência da malformação glomovenosa foi de 0.7%.

A nível histológico, é composta por vasos anómalos semelhantes aos encontrados nas malformações venosas. A contornar os vasos identificam-se células cuboides (células glómicas) com núcleo redondo, citoplasma pálido e eosinófilico.

No presente estudo, a localização mais frequente do **hemangioma hobnail** foi o tronco, seguida dos membros inferiores e superiores. Verificou-se uma maior prevalência no sexo masculino (1:1.4).

Do ponto de vista histológico o hemangioma hobnail assemelha-se a uma malformação linfática. É composto por espaços vasculares dilatados, irregulares e de paredes finas, na derme papilar, que correspondem a vasos linfáticos. Em menor número de casos, os espaços vasculares são irregulares, em fenda, na derme, dissecando os feixes de colagénio. É frequente a presença de células endoteliais proeminentes a contornar os vasos e a presença de hemossiderina e extravasamento de eritrócitos.

O termo hemangioma hobnail é errôneo tendo em conta que esta lesão não é neoplásica nem é proveniente de vasos sanguíneos. Tem morfologia de malformação linfática microquística superficial, não expressa TW1 e é positiva com o marcador D2-40. Na nossa opinião, o hemangioma hobnail pertence ao grupo das malformações linfáticas superficiais, com tendência para formar depósitos de hemossiderina, provenientes da extravasão de eritrócitos.

No presente estudo, a maioria dos **angioqueratomas** foi adquirida, embora tenham ocorrido casos congénitos. O sexo masculino foi o mais afetado (1:1.8). A localização mais frequente por ordem decrescente foi o membro inferior, seguida do membro superior. Quanto à classificação, o tipo de angioqueratoma mais prevalente foi o solitário. A prevalência do angioqueratoma foi de 4.8%.

O angioqueratoma e o hemangioma hobnail são malformações vasculares identificadas clinicamente mais tarde, por vezes na idade adulta.

A nível histológico, os angioqueratomas caracterizam-se por hiperqueratose compacta, papilomatose, acantose irregular na epiderme e vasos capilares localizados na derme papilar e por vezes na derme reticular.

Do ponto de vista imuno-histoquímico, não expressam o marcador TW1 e GLUT1 e expressam marcadores linfáticos.

De acordo com os resultados imuno-histoquímicos obtidos, e apesar de serem uma lesão controversa de difícil classificação, consideramos que se enquadram melhor no grupo das malformações vasculares com componente linfático, embora não possa ser excluído a ocorrência de componente capilar.

**9. BIBLIOGRAFIA**

1. Hand JL, Frieden IJ. Vascular Birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet.* 2002;108:257-64.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Classification of pediatric vascular lesions. *Plast Reconstr Surg.* 1982;70:120-1.
3. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol.* 1997;13:375-423.
4. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg.* 1983;18:894-900.
5. Kildine C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:168-73.
6. Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *Pediatrics.* 2007;119:e1239-47.
7. Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: associations and management. *Pediatr Dermatol.* 1997;14:173-9.
8. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE, eds. *Vascular birthmarks: Hemangiomas and malformations.* Philadelphia: WB Saunders, 1988:41-62.
9. Amir J, Metzker A, Krikler R et al. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:331-2.
10. Burton BK, Schulz CJ, Angle B et al. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn.* 1995;15:209-14.
11. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008;153:712-5, 715.
12. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:383-406.
13. Isik FF, Rand RP, Gruss JS et al. Monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in hemangiomas and vascular malformations. *J Surg Res.* 1996;61:71-6.
14. Salcedo R, Ponce ML, Young HÁ et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression. *Blood.* 2000;96:34-40.
15. Kråling BM, Razon MJ, Boon LM et al. E-selectin is present in proliferating endothelial cells in human hemangiomas. *Am J Pathol.* 1996;148:1181-91.
16. Verkarre V, Patey-Mariaud de Serre N, Vazeux R, et al. ICAM-3 and E-selectin endothelial cell expression differentiate two phases of angiogenesis in infantile hemangiomas. *J Cutan Pathol.* 1999;26:17-24.
17. North PE, Waner M, Mizeracki A et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000;31:11-22.
18. Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L. GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *Br J Plast Surg.* 2005;58:348-52.
19. López Gutiérrez JC, Tovar JA, Patrón M. The impact of Glut-1 marker application on the diagnosis and treatment of congenital vascular anomalies. *Cir Pediatr.* 2005;18:113-20.
20. North PE, Waner M, Mizeracki A et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol.* 2001;137:559-70.
21. Hirschi KK. Hemogenic endothelium during development and beyond. *Blood.* 2012;119:4823-7.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

22. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122:360-7.
23. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP et al. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest*. 1994;93:2357-64.
24. Chang J, Most D, Bresnick S et al. Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103:1-9.
25. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R et al. Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor, IFN-beta. *Int J Oncol*. 1999;14:401-8.
26. Jang YC, Arumugam S, Ferguson M et al. Changes in matrix composition during the growth and regression of human hemangiomas. *J Surg Res*. 1998;80:9-15.
27. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106:529-38.
28. Mancini AJ, Smoller BR. Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:505-14.
29. Razon MJ, Kråling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation*. 1998;5:189-95.
30. Toledo-Alberola F, Betloch-Mas I, Cuesta-Montero L et al. Abortive hemangiomas. Description of clinical and pathological findings with special emphasis on dermoscopy. *Eur J Dermatol*. 2010;20:497-500.
31. Corella F, Garcia-Navarro X, Ribe A. Abortive or minimal-growth hemangiomas: Immunohistochemical evidence that they represent true infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:685-90.
32. Suh KY, Frieden IJ. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. *Arch Dermatol*. 2010;146:971-6.
33. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol*. 1960;82:667-80.
34. Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Pediatr*. 1996;26:3-39.
35. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children. Diagnosis and conservative management. *JAMA*. 1965;194:523-6.
36. Waner M, North PE, Scherer KA et al. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2003;139:869-75.
37. Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. *Arch Dermatol*. 2004;140:591-6.
38. Drolet BA, Dohil M, Golomb MR et al. Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association. *Pediatrics*. 2006;117:959-64.
39. Metry DW. Potential complications of segmental hemangiomas of infancy. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23:107-15.
40. Phan TA, Adams S, Wargon O. Segmental haemangiomas of infancy: A review of 14 cases. *Australas J Dermatol*. 2006;47:242-7.
41. Opie JM, Chow CW, Ditchfield M, Bekhor PS. Segmental haemangioma of infancy of the lower limb with skeletal overgrowth. *Australas J Dermatol*. 2006;47:198-203.
42. Pascual-Castroviejo I. Segmental spinal dysgenesis]. *Rev Neurol*. 2008;46:703.
43. Connelly EA, Viera M, Price C, Waner M. Segmental hemangioma of infancy complicated by life-threatening arterial bleed. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:469-72.

## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

44. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr*. 2010;157:795-801.
45. Blei F, Rutkowski M. Transiently arterialized hemangiomas: relevant clinical and cardiac issues. *Lymphat Res Biol*. 2003;1:317-20.
46. Moazam F, Rodgers BM, Talbert JL. Hepatic artery ligation for hepatic hemangiomatosis of infancy. *J Pediatr Surg*. 1983;18:120-3.
47. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, Rieu PN, Van der Vleuten CJ. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol*. 2009;19:152-6.
48. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gopal SC, Gupta DK. Conservative management of ulcerated haemangioma--twenty years experience. *Int Wound J*. 2009;6:59-62.
49. Yan AC. Pain management for ulcerated hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:586-9.
50. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29:106-14.
51. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:962-72.
52. Musumeci ML, Schlecht K, Perrotta R, Schwartz RA, Micali G. Management of cutaneous hemangiomas in pediatric patients. *Cutis*. 2008;81:315-22.
53. Ho J, Kendrick V, Dewey D, Pacaud D. New insight into the pathophysiology of severe hypothyroidism in an infant with multiple hepatic hemangiomas. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:511-4.
54. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, Fishman SJ, Larsen PR. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*. 2000;343:185-9.
55. Konrad D, Ellis G, Perlman K. Spontaneous regression of severe acquired infantile hypothyroidism associated with multiple liver hemangiomas. *Pediatrics*. 2003;112:1424-6.
56. Bessho K, Etani Y, Ichimori H et al. Increased type 3 iodothyronine deiodinase activity in a regrown hepatic hemangioma with consumptive hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 2010;169:215-21.
57. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr*. 1996;128:329-35.
58. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:875-82.
59. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM et al. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1647-54.
60. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6:495-510.
61. North PE, Waner M, James CA et al. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol*. 2001;137:1607-20.
62. Enjolras O. Congenital hemangiomas. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:367-71.
63. Shiraishi H, Nakamura M, Ichihashi et al. Prenatal MRI in a fetus with a giant neck hemangioma: a case report. *Prenat Diagn*. 2000;20:1004-7.
64. Rogers M, Lam A, Fischer G et al. Sonographic findings in a series of rapidly involuting congenital hemangiomas (RICH). *Pediatr Dermatol*. 2002;19:5-11.
65. Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg*. 2005;7:307-11.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

66. Stein JA, Heidary N, Pulitzer M et al. Noninvoluting congenital hemangioma. *Dermatol Online J.* 2008;14:7.
67. Chiavérini C, Kurzenne JY, Rogopoulos A et al. Noninvoluting congenital hemangioma: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:735-7.
68. Wilson-Jones E, Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma). A benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:214-25.
69. Nakagawa K. Case report of angioblastoma of the skin. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi.* 1949;59:92-4.
70. Macmillan A, Champion RH. Progressive capillary hemangioma. *Br J Dermatol.* 1971;85:492-93.
71. Hebeda CL, Scheffer E, Starink TM. Tufted angioma of late onset. *Histopathology.* 1993;23:191-3.
72. Heagerty AH, Rubin A, Robinson TW. Familial tufted angioma. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:344-5.
73. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr.* 1997;13:631-40.
74. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:321-8.
75. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:1377-86.
76. Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Tufted angiomas: variability of the clinical morphology. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:394-401.
77. Miyamoto T, Mihara M, Mishima E et al. Acquired tufted angioma showing spontaneous regression. *Br J Dermatol.* 1992;127:645-8.
78. Lam WY, Mac-Moune Lai F, Look CN et al. Tufted angioma with complete regression. *J Cutan Pathol.* 1994;21:461-6.
79. Wong SN, Tay YK. Tufted angioma: a report of five cases. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:388-93.
80. Osio A, Fraitag S, Hadj-Rabia S et al. Clinical spectrum of tufted angiomas in childhood: a report of 13 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 2010;146:758-63.
81. Léauté-Labrèze C, Bioulac-Sage P, Labbé L et al. Tufted angioma associated with platelet trapping syndrome: response to aspirin. *Arch Dermatol.* 1997;133:1077-9.
82. Seo SK, Suh JC, Na GY et al. Kasabach-Merritt syndrome: identification of platelet trapping in a tufted angioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:392-4.
83. Silva RS, Bressan AL, Nascimento LB, Kac BK, Azulay-Abulafia L. Tufted angioma and myofascial pain syndrome. *An Bras Dermatol.* 2011;86:125-7.
84. Munn SE, Jackson JE, Jones RR. Tufted haemangioma responding to high-dose systemic steroids: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:511-4.
85. Park KC, Ahn PS, Lee YS et al. Treatment of angioblastoma with recombinant interferon-alpha 2. *Pediatr Dermatol.* 1995;12:184-6.
86. Suarez SM, Pensler JM, Paller AS. Response of deep tufted angioma to interferon alfa. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:124-6.
87. Dewerd S, Callens A, Mchet L et al. Acquired tufted angioma in an adult: failure of pulsed dye laser therapy. *Ann Dermatol Venereol.* 1998;125:47-9.
88. Niedt GW, Greco MA, Wiczorek R, et al. Hemangioma with Kaposi's sarcoma-like features: report of two cases. *Pediatr Pathol.* 1989;9:567-75.
89. Tsang WY, Chan JK. Kaposi-like infantile hemangioendothelioma. A distinctive vascular neoplasm of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:982-9.
90. Botash RJ, Oliphant M, Capaldo G. Imaging of congenital kaposiform retroperitoneal hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Imaging.* 1996;20:17-20.



## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

91. Gianotti R, Gelmetti C, Alessi E. Congenital cutaneous multifocal kaposiform hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:557-61.
92. Mentzel T, Mazzoleni G, Dei Tos AP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma in adults. Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Am J Clin Pathol.* 1997;108:450-5.
93. Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F et al. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:559-68.
94. Mac-Moune Lai F, To KF, Choi PC et al. Kaposiform hemangioendothelioma: five patients with cutaneous lesion and long follow-up. *Mod Pathol.* 2001;14:1087-92.
95. Hsiao CC, Chen CC, Ko SF et al. A case of axillary kaposiform hemangioendothelioma resembles a soft tissue sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:596-8.
96. O'Regan GM, Irvine AD, Yao N et al. Mediastinal and neck kaposiform hemangioendothelioma: report of three cases. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:331-7.
97. Hartman KR, Moncur JT, Minniti CP, Creamer KM. Mediastinal Kaposiform hemangioendothelioma and Kasabach-Merritt phenomenon in an infant: treatment with interferon. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:690-2.
98. Drucker AM, Pope E, Mahant S, Weinstein M. Vincristine and corticosteroids as first-line treatment of Kasabach-Merritt syndrome in kaposiform hemangioendothelioma. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:155-9.
99. Jiang RS, Hu R. Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome arising from kaposiform hemangioendothelioma by systemic corticosteroid therapy and surgery. *Int J Clin Oncol.* 2012; 17:512-6.
100. Hartzell MG. Granuloma Pyogenicum (botryomycosis of French authors). *J Cutan Dis.* 1904;22:520-3.
101. Kapadia SB, Heffner DK. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of pyogenic granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992;249:195-200.
102. Saravana GH. Oral pyogenic granuloma: a review of 137 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47:318-9.
103. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatr Dermatol.* 1991;8:267-76.
104. Díaz-Guzmán LM, Castellanos-Suárez JL. Lesions of the oral mucosa and periodontal disease behavior in pregnant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004;9:434-7; 430-3.
105. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol.* 1980;4:470-9.
106. Kerr DA. Granuloma pyogenicum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1951;4:158-76.
107. Chen D, Hu XJ, Lin XX et al. Nodules Arising Within Port-wine Stains: A Clinicopathologic Study of 31 Cases. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:144-51.
108. Katta R, Bickle K, Hwang L. Pyogenic granuloma arising in port-wine stain during pregnancy. *Br J Dermatol.* 2001;144:644-5.
109. Türel A, Oztürkcan S, Sahin MT, Türkdogan P. A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:609-11.
110. Teknetzis A, Ioannides D, Vakali G et al. Pyogenic granulomas following topical application of tretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:337-9.
111. Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer.* 2012;20:909-21.
112. Sibaud V, Dalenc F, Mourey L, Chevreau C. Paronychia and pyogenic granuloma induced by new anticancer mTOR inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:584-5.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

113. Raulin C, Petzoldt D, Werner S. Granuloma pyogenicum-removal with the CO2 laser. *Hautarzt*. 1997;48:402-5.
114. Miller PK, Levitt J. Treatment of multiple periungual pyogenic granulomata from pincer nails with pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 2011;37:1176-9
115. Imperial R, Helwig EB. Verrucous hemangioma. A clinicopathologic study of 21 cases. *Arch Dermatol* 1967;96:247-253.
116. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:523-49.
117. Tennant LB, Mulliken JB, Perez-Atayde AR, Kozakewich HP. Verrucous hemangioma revisited. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:208-15.
118. Mankani MH, Dufresne CR. Verrucous malformations: their presentation and management. *Ann Plast Surg*. 2000;45:31-6.
119. Calduch L, Ortega C, Navarro V et al. Verrucous hemangioma: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2000;1:213-7.
120. Kaliyadan F, Dharmaratnam AD, Jayasree MG, Sreekanth G. Linear verrucous hemangioma. *Dermatol Online J*. 2009;15:15.
121. Jain VK, Aggarwal K, Jain S. Linear verrucous hemangioma on the leg. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:656-8.
122. Yang CH, Ohara K. Successful surgical treatment of verrucous hemangioma: a combined approach. *Dermatol Surg*. 2002;28:913-19.
123. Segura Palacios JM, Boixeda P, Rocha J et al. Laser treatment for verrucous hemangioma. *Lasers Med Sci*. 2012;27:681-4.
124. Hunt SJ, Santa Cruz DJ, Barr RJ. Microvenular hemangioma. *J Cutan Pathol*. 1991;18:235-40.
125. Bantel E, Grosshans E, Ortonne JP. Understanding microcapillary angioma, observations in pregnant patients and in females treated with hormonal contraceptives. *Z Hautkr*. 1989;64:1071-4.
126. Jouary T, Chauvel A, Bioulac-Sage P, Taieb A. [Microvenular hemangioma]. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131:475-7.
127. Kim YC, Park HJ, Cinn YW. Microvenular hemangioma. *Dermatology*. 2003;206:161-4.
128. Satge D, Grande-Goburdhun J, Grosshans E. Microcapillary hemangioma. *Ann Dermatol Venereol*. 1993;120:297-8.
129. Hudnall SD, Chen T, Brown K et al. Human herpesvirus-8-positive microvenular hemangioma in POEMS syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:1034-6.
130. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:887-919.
131. Black RJ, McCusker GM, Eedy DJ. Microvenular haemangioma. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20:260-2
132. Xu XL, Xu CR, Chen H, et al. Eruptive microvenular hemangiomas in 4 chinese patients: clinicopathologic correlation and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2010; 32:837-40.
133. Nakamura Y, Takahashi T, Xu X, Otsuka F. Multiple microvenular hemangiomas in a healthy child. *Int J Dermatol*. 2009;48:95-7.
134. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341:173-81.
135. Millischer-Bellaiche AE, Enjolras O, André Ch et al. Eyelid hemangiomas in infants: contribution of MRI. *J Radiol*. 2004;85:2019-28.
136. Haik BG, Jakobiec FA, Ellsworth RM, Jones IS. Capillary hemangiomas of the lid and orbit : an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. *Ophthalmology*. 1979;86:760-92.
137. Robb R. Refractive errors associated with hemangiomas of the eyelids and orbit in infancy. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:52-8.

## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

138. Schwartz SR, Blei F, Ceisler E et al. Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. *J AAPOS*. 2006;10:262-8.
139. Faguer K, Domp Martin A, Labbé D et al. Early surgical treatment of Cyrano-nose haemangiomas with Rethi incision. *Br J Plast Surg*. 2002;55:498-503.
140. Hamou C, Diner PA, Dalmonte P. Nasal tip haemangiomas: guidelines for an early surgical approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:934-9.
141. Schulz E. Amblyopia and refractive error in patients who suffered from eyelid haemangioma in early childhood. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1982;181:192-4.
142. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 2007;151:684-9, 689.
143. Liang MG, Frieden IJ. Perineal and lip ulcerations as the presenting manifestation of hemangioma of infancy. *Pediatrics*. 1997;99:256-9.
144. Piccirillo E, Agarwal M, Rohit et al. Management of temporal bone hemangiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113:431-7.
145. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr*. 1997;131:643-6.
146. Suh KY, Rosbe KW, Meyer AK, Frieden IJ. Extensive Airway Hemangiomas in Two Patients Without Beard Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:347-8.
147. Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113:53-60.
148. Liang MG, Frieden IJ. Perineal ulcerations as the presenting manifestation of hemangioma. *Arch Dermatol*. 2002;138:126-7.
149. Achauer BM, Vander Kam VM. Ulcerated anogenital hemangioma of infancy. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87:861-6.
150. Albright AL, Gartner C, Wiener ES. Lumbar cutaneous hemangiomas as indicators of tethered spinal cords. *Pediatrics*. 1989;83:977-80.
151. Goldberg NS, Hebert AA, Esterly NB. Sacral hemangiomas and multiple congenital abnormalities. *Arch Dermatol*. 1986;122:684-7.
152. Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg*. 1997;99:1301-8.
153. Holden KR, Alexander F. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatrics*. 1970;46:411-21.
154. Stern JK, Wolf JE Jr, Jarratt M. Benign neonatal hemangiomatosis. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:442-5.
155. Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:145-52.
156. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ et al. Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience. *J Pediatr*. 1996;129:346-54.
157. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Moreno F et al. Hemangiomas of the head, neck, and chest with associated vascular and brain anomalies: a complex neurocutaneous syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:461-71.
158. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996;132:307-11.
159. Kronenberg A, Blei F, Ceisler E et al. Ocular and systemic manifestations of PHACES (Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects and coarctation of the Aorta, Eye abnormalities, and Sternal abnormalities or ventral developmental defects) syndrome. *J AAPOS*. 2005;9:169-73.
160. Hartemink DA, Chiu YE, Drolet BA, Kerschner JE. PHACES syndrome: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:181-7.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

161. Oza VS, Wang E, Berenstein A et al. PHACES association: a neuroradiologic review of 17 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:807-13.
162. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 1940;59:1063-4.
163. Esterly NB. Kasabach-Merritt syndrome in infants. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:504-13.
164. Hall G. Kasabach–Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2001;112: 851–62.
165. Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2002;24:243-51.
166. Enjolras O, Mulliken JB, Wassef M et al. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:225-35.
167. Yu Y, Fuhr J, Boye E et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells.* 2006;24:1605-12.
168. Song J, Ouyang TX, Huang YY et al. Comparative study on pathology of noninvoluting congenital hemangioma and infantile hemangioma. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2011;27:178-81.
169. Mentzel T, Wollina U, Castelli E et al. Tufted hemangioma. Clinicopathologic and immunohistologic analysis of 5 cases of a distinct entity within the spectrum of capillary hemangioma. *Hautarzt.* 1996;47:369-75.
170. Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T et al. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *J Cutan Pathol.* 2006;33:492-7.
171. Debelenko LV, Perez-Atayde AR, Mulliken JB et al. D2-40 immunohistochemical analysis of pediatric vascular tumors reveals positivity in kaposiform hemangioendothelioma. *Mod Pathol.* 2005;18:1454-60.
172. Rezvani G, Azarpira N, Bitar G, Zeynab R. Proliferative activity in oral pyogenic granuloma: a comparative immunohistochemical study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53:403-7.
173. Toida M, Hasegawa T, Watanabe F et al. Lobular capillary hemangioma of the oral mucosa: clinicopathological study of 43 cases with a special reference to immunohistochemical characterization of the vascular elements. *Pathol Int.* 2003;53:1-7.
174. Fernandez-Flores A. Lack of expression of podoplanin by microvenular hemangioma. *Pathol Res Pract.* 2008;204:817-21.
175. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:353-70.
176. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:541-64.
177. Garzon MC, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:275-9.
178. Rafii S, Skobe M. Splitting vessels: keeping lymph apart from blood. *Nat Med.* 2003;9:166-8.
179. Saijo M, Munro IR, Mancier K. Lymphangioma. A long-term follow-up study. *Plast Reconstr Surg.* 1975;56:642-51.
180. Williams HB. Vascular neoplasms. *Clin Plast Surg.* 1980;7:397-411.
181. Witte MH, Witte CL. Lymphangiogenesis and lymphologic syndromes. *Lymphology.* 1986;19:21-8.
182. Brouillard P, Vikkula M. Vascular malformations: localized defects in vascular morphogenesis. *Clin Genet.* 2003;63:340-51.
183. Redondo P. Classification of vascular anomalies (tumours and malformations). Clinical characteristics and natural history. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27:9-25.
184. Brock ME, Smith RJ, Parey SE, Mobley DL. Lymphangioma. An otolaryngologic perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1987;14:133-40.
185. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI et al. Complications of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1992;27:220-4.
186. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H et al. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1164-8.

## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

187. Gimeno Aranguéz M, Colomar Palmer P, González Mediero I, Ollero Caprani JM. The clinical and morphological aspects of childhood lymphangiomas: a review of 145 cases. *An Esp Pediatr.* 1996;45:25-8.
188. Davies D, Rogers M. Morphology of lymphatic malformations: a pictorial review. *Australas J Dermatol.* 2000;41:1-5.
189. Peachey RD, Lim CC, Whimster IW. Lymphangioma of skin. A review of 65 cases. *Br J Dermatol.* 1970;83:519-27.
190. Lorette G, Vaillant L, Wiersbicka E, Herbreteau D. Localized cystic lymphatic malformation (or cutaneous lymphangiomas). *Presse Med.* 2010;39:1309-14.
191. Darmstadt GL. Perianal lymphangioma circumscriptum mistaken for genital warts. *Pediatrics.* 1996;98:461-3.
192. Tanriverdi HA, Hendrik HJ, Ertan AK et al. Hygroma colli cysticum: prenatal diagnosis and prognosis. *Am J Perinatol.* 2001;18:415-20.
193. Flanagan BP, Helwig EB. Cutaneous lymphangioma. *Arch Dermatol.* 1977;113:24-30.
194. Harkins GA, Sabiston DC Jr. Lymphangioma in infancy and childhood. *Surgery.* 1960;47:811-22.
195. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95:951-60.
196. Edwards PD, Rahbar R, Ferraro NF et al. Lymphatic malformation of the lingual base and oral floor. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:1906-15.
197. Bisdorff A, Mulliken JB, Carrico J et al. Intracranial vascular anomalies in patients with periorbital lymphatic and lymphaticovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:335-41.
198. Greene AK, Burrows PE, Smith L, Mulliken JB. Periorbital lymphatic malformation: clinical course and management in 42 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:22-30.
199. Eivazi B, Wiegand S, Negm H et al. Orbital and periorbital vascular anomalies--an approach to diagnosis and therapeutic concepts. *Acta Otolaryngol.* 2010;130:942-51.
200. Mulliken JB, Young AE. *Vascular Birthmarks: hemangiomas and Malformations.* Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1988.
201. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB et al. Molecular basis of vascular anomalies. *Trends Cardiovasc Med.* 1998;8:281-92.
202. Wassef M, Enjolras O. Superficial vascular malformations: classification and histopathology. *Ann Pathol.* 1999;19:253-64.
203. Boon LM, Mullikes JB, Vikkula M. Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum Mol Genet.* 1994;3:1583-7.
204. Gallione CJ, Pasyk KA, Boon LM et al. A gene for familial venous malformations maps to chromosome 9p in a second large kindred. *J Med Genet.* 1995;32:197-9.
205. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell.* 1996;87:1181-90.
206. Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O et al. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol.* 2004;140:971-6.
207. Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A et al. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch Dermatol.* 2008;144:861-7.
208. Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HP et al. Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1625-35.
209. Domp Martin A, Ballieux F, Thibon P et al. Elevated D-dimer in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch Dermatol.* 2009;145:1239-44.
210. Svendsen P, Wikholm G, Rodriguez-Catarino M. Venous malformations in the head and neck should be treated. *Lakartidningen.* 2002;99:1574-8.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

211. Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:1-11.
212. Greene AK, Alomari AI. Management of venous malformations. *Clin Plast Surg.* 2011;38:83-93.
213. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics.* 1976;58:218-22.
214. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Víaño J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:301-7.
215. Mills CM, Lanigan SW, Hughes J, Anstey AV. Demographic study of port wine stain patients attending a laser clinic: family history, prevalence of naevus anaemicus and results of prior treatment. *Clin Exp Dermatol.* 1997;22:166-8
216. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas J Dermatol.* 2009;50:77-97.
217. Minkis K, Geronemus RG, Hale EK. Port wine stain progression: a potential consequence of delayed and inadequate treatment? *Lasers Surg Med.* 2009;41:423-6.
218. Swerlick RA, Cooper PH. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma) within port-wine stains. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:627-30.
219. Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Pyogenic granuloma within port-wine stains. *Eur J Dermatol.* 2002;12:616.
220. Askar I, Kilinc N, Yucetas A. Pyogenic granuloma appearing on port-wine stain: a case report. *Acta Chir Plast.* 2003;45:52-4.
221. Sheehan DJ, Leshner JL Jr. Pyogenic granuloma arising within a port-wine stain. *Cutis.* 2004;73:175-80.
222. Ohtsuka H. Port wine stain: distribution patterns on the face and neck. *Ann Plast Surg.* 1990;24:409-13.
223. Wang L, Xiang Y, Zhang Y et al. Nodular and thickened port-wine stain with lipomatosis and oral mucosa malformation. *Eur J Dermatol.* 2011;21:95-6.
224. Lin DD, Gailloud P, McCarthy EF, Comi AM. Oromaxillofacial osseous abnormality in Sturge-Weber syndrome: case report and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:274-7.
225. Zide BM, Kaner C. Port-wine gingivo-alveolar enlargement: the solution. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:250.
226. Reich DS, Wiatrak BJ. Upper airway obstruction in Sturge-Weber and Klippel-Trenaunay-Weber syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104:364-8.
227. Redondo P, Bastarrika G, Aguado L et al. Foot or hand malformations related to deep venous system anomalies of the lower limb in Klippel-Trénaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:621-8.
228. Abdul-Rahman NR, Mohammad KF, Ibrahim S. Gigantism of the lower limb in Klippel-Trenaunay syndrome: anatomy of the lateral marginal vein. *Singapore Med J.* 2009;50:223-5.
229. Głowiczki P, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: current management. *Phlebology.* 2007;22:291-8.
230. Hoeger PH, Martinez A, Maerker J, Harper JL. Vascular anomalies in Proteus syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:222-30.
231. Plötz SG, Abeck D, Plötz W, Ring J. Proteus syndrome with widespread portwine stain naevus. *Br J Dermatol.* 1998;139:1060-3.
232. Debi B, Nayak S, Da RP, Acharjya B. Proteus syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:357-9.
233. Oiso N, Kimura M, Kawara S, Kawada A. Clinical, dermoscopic, and histopathologic features in a case of infantile hemangioma without proliferation. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:66-8.
234. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol.* 1999;29:879-93.

## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

235. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. *Lasers Med Sci.* 2002;17:9-12.
236. Monteagudo B, Labandeira J, León-Muiños E et al. Prevalence of Birthmarks and Transient Skin Lesions in 1,000 Spanish Newborns. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:264-9.
237. Happle R. What is a capillary malformation? *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1077-9.
238. Monteagudo B, Labandeira J, Acevedo A et al. Salmon Patch: a Descriptive Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:24-27.
239. Leung AK, Telmesani AM. Salmon patches in Caucasian children. *Pediatr Dermatol.* 1989;6:185-7.
240. Enjolras O, Logeart I, Gelbert F, et al. Arteriovenous malformations: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127:17-22.
241. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, et al. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:643-54.
242. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1240-9.
243. Wautier MP, Boval B, Chappey O et al. Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. *Blood.* 1999;94:2020-8.
244. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell.* 1998;93:741-53.
245. Lawson ND, Scheer N, Pham VN et al. Notch signaling is required for arterial-venous differentiation during embryonic vascular development. *Development.* 2001;128:3675-83.
246. Krebs LT, Shutter JR, Tanigaki K et al. Haploinsufficient lethality and formation of arteriovenous malformations in Notch pathway mutants. *Genes Dev.* 2004;18:2469-73.
247. DesPrez JD, Kiehn CL, Vlastou C, Bonstelle C. Congenital arteriovenous malformation of the head and neck. *Am J Surg.* 1978;136:424-9.
248. Khong PL, Burrows PE, Kozakewich HP, Mulliken JB. Fast-flow lingual vascular anomalies in the young patient: is imaging diagnostic? *Pediatr Radiol.* 2003;33:118-22.
249. Larralde M, Gonzalez V, Marietti R et al. Pseudo-Kaposi sarcoma with arteriovenous malformation. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:325-7.
250. Olcott C 4th, Newton TH, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Intra-arterial embolization in the management of arteriovenous malformations. *Surgery.* 1976;79:3-12.
251. Niechajev I, Clodius L. Histologic investigation of vascular malformations of the face after transarterial embolization with ethibloc and other agents. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86:664-71.
252. Osuga K, Hori S, Kitayoshi H et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations: experience with use of superabsorbent polymer microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:1125-33.
253. Seccia A, Salgarello M, Farallo E, Falappa PG. Combined radiological and surgical treatment of arteriovenous malformations of the head and neck. *Ann Plast Surg.* 1999;43:359-66.
254. Conant MA, Wiesenfeld SL. Multiple glomus tumors of the skin. *Arch Dermatol.* 1971;103:481-5.
255. Gupta RK, Gilbert EF, English RS. Multiple painful glomus tumors of the skin. Views on histogenesis: case report. *Arch Dermatol.* 1965;92:670-3.
256. Monteagudo C, Carda C, Jordá E et al. Multiple glomangiomyoma versus glomangioma: conceptual and ultrastructural observations. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:371-3.
257. Fontaine F, Warter P, Kim M et al. Physiopathological role of so-called Sucquet-Hoyer arteriovenous anastomoses in various vascular diseases. *Lyon Chir.* 1954;49:806-28.
258. Boon LM, Brouillard P, Irrthum A et al. A gene for inherited cutaneous venous anomalies ("glomangiomas") localizes to chromosome 1p21-22. *Am J Hum Genet.* 1999;65:125-33.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

259. Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB et al. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet.* 2002;70:866-74.
260. Brouillard P, Ghassibé M, Penington A et al. Four common glomulin mutations cause two thirds of glomuvenous malformations ("familial glomangiomas"): evidence for a founder effect. *J Med Genet.* 2005;42:e13.
261. McIntyre BA, Brouillard P, Aerts V et al. Glomulin is predominantly expressed in vascular smooth muscle cells in the embryonic and adult mouse. *Gene Expr Patterns.* 2004;4:351-8.
262. Henning JS, Kovich OI, Schaffer JV. Glomuvenous malformations. *Dermatol Online J.* 2007 27;13:17.
263. Santa Cruz DJ, Aronberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 550–8.
264. Guillou L, Calonje E, Speight P, Rosai J, Fletcher CD. Hobnail hemangioma: a pseudomalignant vascular lesion with a reappraisal of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:97-105.
265. Mentzel T, Kutzner H. Tumors of the lymphatic vessel of the skin and soft tissue. *Pathologe* 2002;23:118-27.
266. Franke FE, Steger K, Marks A, et al. Hobnail hemangiomas (targetoid hemosiderotic hemangiomas) are true lymphangiomas. *J Cutan Pathol* 2004;31:362-7.
267. Mentzel T, Partanen TA, Kutzner H. Hobnail hemangioma ('targetoid hemosiderotic hemangioma'): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 62 cases. *J Cutan Pathol* 1999; 26: 279–86.
268. Christenson LJ, Stone MS. Trauma-induced simulator of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am J Dermatopathol* 2001;23:221-3.
269. Trindade F, Kutzner H, Tellechea O et al. Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: a study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:112-5.
270. Imperial R, Helwig EB. Angiokeratoma. A clinicopathological study. *Arch Dermatol.* 1967;95:166-75.
271. Fordyce JA: Angiokeratoma of the scrotum. *J Cutan Dis* 1896;14:81-88.
272. Patrizi A, Neri I, Trevisi P et al. Congenital angiokeratoma of Fordyce. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10:195-6
273. Goldman L, Gibson SH, Richfield DF. Thrombotic angiokeratoma circumscriptum simulating melanoma. *Arch Dermatol.* 1981;117:138-9.
274. Bisceglia M, Carosi I, Castelvete M, Murgo R. Multiple Fordyce-type angiokeratomas of the scrotum. An iatrogenic case. *Pathologica.* 1998;90:46-50.
275. Mibelli V: Di una nuova forma di cheratosis, "Angiocheratoma". *G Ital Mal Vener* 1889;30:285-301.
276. Dave VK, Main RA. Angiokeratoma of Mibelli with necrosis of the fingertips. *Arch Dermatol.* 1972;106:726-8.
277. Fabry J. Ein beitrag zur kenntniss der purpura hemorrhagica nodularis (purpura papulosa hemorrhagica), *Arch Derm Syph (Berlin)* 1898;43:187-200.
278. Ruiter M: Angiokeratoma corporis diffusum. *Arch Derm.* 1953;68:21-27.
279. Ruiter M: Histological investigation of the skin in angioqueratoma corporis diffusum with regard to the associated disturbance of phosphatid metabolismo. *Dermatologica.* 1954;109:273-385.
280. Scriba K. Zur pathogenese de angioqueratoma corporis difusum Fabry mit cardio-vasorenalem symptomenkomplex. *Ver Deutch Ges Path.* 1951;34:221.
281. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:3903-7.
282. Fox MF, DuToit DL, Warnich L, Retief AE. Regional localization of alpha-galactosidase (GLA) to Xpter----q22, hexosaminidase B (HEXB) to 5q13----qter, and arylsulfatase B (ARSB) to 5pter----q13. *Cytogenet Cell Genet.* 1984;38:45-9.
283. Sommer S, Merchant WJ, Sheehan-Dare R. Severe predominantly acral variant of angiokeratoma of Mibelli: response to long-pulse Nd:YAG (1064 nm) laser treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:764-6.



## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

284. Meyer WR, Dotters DJ. Laser treatment of recurrent vulvar angiokeratoma associated with Noonan syndrome. *Obstet Gynecol.* 1996;87:863-5.
285. Brady RO. Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annu Rev Med.* 2006;57:283-96.
286. Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:583-93.
287. Trindade F, Kutzner H, Requena L et al. An immunohistochemical study of angiokeratomas of children. *Am J Dermatopathol.* In press.
288. Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I et al. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol.* 2001;195:624-30.
289. Möller G, Priemel M, Amling M et al. The Gorham-Stout syndrome (Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:501-6.
290. Huang H, Xu ZJ, Wang L, Xia WB et al. Clinical features of Gorham-Stout syndrome and literature review. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009;48:23-7.
291. Lee S, Finn L, Sze RW et al. Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:1340-3.
292. Hennekam RC, Geerdink RA, Hamel BC et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet.* 1989;34:593-600.
293. Aagenaes O. Hereditary cholestasis with lymphoedema (Aagenaes syndrome, cholestasis-lymphoedema syndrome). New cases and follow-up from infancy to adult age. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:335-45.
294. Aagenaes O, Medbø S. Hereditary intrahepatic cholestasis with lymphedema--Aagenaes syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1993;113:3673-7.
295. Bull LN, Roche E, Song EJ et al. Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagenaes syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet.* 2000;67:994-9.
296. Bean WB. Blue rubber bleb nevi of the skin and gastrointestinal tract. In: *Vascular spiders and related lesions of the skin.* Springfield (IL): Charles C Thomas; 1958.p. 178-85.
297. Baiocco predominantly ENT localization. *J Laryngol Otol.* 1984;98:317-9.
298. McCarthy JC, Glodberg MJ, Zimble S. Orthopaedic dysfunction in the blue rubber-bleb nevus syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64:280-3.
299. Rennie IG, Shortland JR, Mahood JM, Browne BH. Periodic exophthalmos associated with the blue rubber bleb naevus syndrome: a case report. *Br J Ophthalmol.* 1982;66:594-9.
300. Satya-Murti S, Navada S, Eames F. Central nervous system involvement in blue-rubber-bleb-nevus syndrome. *Arch Neurol.* 1986;43:1184-6.
301. Deng ZH, Xu CD, Chen SN. Diagnosis and treatment of blue rubber bleb nevus syndrome in children. *World J Pediatr.* 2008;4:70-3
302. Ertem D, Acar Y, Kotiloglu E et al. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatrics.* 2001;107:418-20.
303. Gallo SH, McClave SA. Blue rubber bleb nevus syndrome: gastrointestinal involvement and its endoscopic presentation. *Gastrointest Endosc.* 1992;38:72-6.
304. Hasosah MY, Abdul-Wahab AA, Bin-Yahab SA et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: extensive small bowel vascular lesions responsible for gastrointestinal bleeding. *J Paediatr Child Health.* 2010;46:63-5.
305. Baker AL, Kahn PC, Binder SC, Patterson JF. Gastrointestinal bleeding due to blue rubber bleb nevus syndrome syndrome. A case diagnosed by angiography. *Gastroenterology.* 1971;61:530-4.
306. McCauley RG, Leonidas JC, Bartoshesky LE. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Radiology.* 1979;133:375-7.
307. Olsen TG, Milroy SK, Goldman L, Fidler JP. Laser surgery for blue rubber bleb nevus. *Arch Dermatol.* 1979;115:81-2.
308. Bottero A, Benedetti L, Sasson L et al. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding in Bean syndrome. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2008;38:278-83.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

309. Mechri M, Soyer P, Boudiaf M et al. Small bowel involvement in blue rubber bleb nevus syndrome: MR imaging features. *Abdom Imaging*. 2009;34:448-51.
310. Dòmini M, Aquino A, Fakhro A. Blue rubber bleb nevus syndrome and gastrointestinal haemorrhage: which treatment? *Eur J Pediatr Surg*. 2002;12:129-33.
311. Maffucci A. Di un caso di encondroma ed angioma multiple: contribuzione alla genesi embrionale dei tumori. *Mov Med Chir Nap* 1891;13:399-412.
312. Kaplan RP, Wang JT, Amron DM, Kaplan L. Maffucci's syndrome: two case reports with a literature review. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:894-9.
313. Tilsley DA, Burden PW. A case of Maffucci's syndrome. *Br J Dermatol*. 1981;105:331-6.
314. Muramatsu K, Kawakami Y, Tani Y, Taguchi T. Malignant transformation of multiple enchondromas in the hand: case report. *J Hand Surg Am*. 2011;36:304-7.
315. Casal D, Mavioso C, Mendes MM, Mouzinho MM. Hand involvement in Ollier Disease and Maffucci Syndrome: a case series. *Acta Reumatol Port*. 2010;35:375-8.
316. Perkins P, Weiss SW. Spindle cell hemangioendothelioma. An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1196-204.
317. Scott GA, Rosai J. Spindle cell hemangioendothelioma. Report of seven additional cases of a recently described vascular neoplasm. *Am J Dermatopathol*. 1988;10:281-8.
318. Pellegrini AE, Drake RD, Qualman SJ. Spindle cell hemangioendothelioma: a neoplasm associated with Maffucci's syndrome. *J Cutan Pathol*. 1995;22:173-6.
319. Fukunaga M, Ushigome S, Nikaido T et al. Spindle cell hemangioendothelioma: an immunohistochemical and flow cytometric study of six cases. *Pathol Int*. 1995;45:589-95.
320. Hisaoka M, Kouho H, Aoki T, Hashimoto H. DNA flow cytometric and immunohistochemical analysis of proliferative activity in spindle cell haemangioendothelioma. *Histopathology*. 1995;27:451-6.
321. Fanburg JC, Meis-Kindblom JM, Rosenberg AE. Multiple enchondromas associated with spindle-cell hemangioendotheliomas. An overlooked variant of Maffucci's syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1029-38.
322. Ranger A, Szymczak A. The association between intracranial tumours and multiple dyschondroplasia (Ollier's disease or Maffucci's syndrome): do children and adults differ? *J Neurooncol*. 2009;95:165-73.
323. Lewis RJ, Ketcham AS. Maffucci's syndrome: functional and neoplastic significance. Case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 1973;55:1465-79.
324. Seizeur R, Forlodou P, Quintin-Roue I et al. Chondrosarcoma of the skull base in Maffucci's syndrome. *Br J Neurosurg*. 2008;22:778-80.
325. Comi AM. Update on Sturge-Weber syndrome: diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. *Lymphat Res Biol*. 2007;5:257-64.
326. Sugano H, Nakanishi H, Nakajima M et al. Sturge-Weber syndrome. *No Shinkei Geka*. 2010;38:613-20.
327. Ch'ng S, Tan ST. Facial port-wine stains - clinical stratification and risks of neuro-ocular involvement. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:889-93.
328. Udani V, Pujar S, Munot P et al. Natural history and magnetic resonance imaging follow-up in 9 Sturge-Weber Syndrome patients and clinical correlation. *J Child Neurol*. 2007;22:479-83.
329. Kossoff EH, Hatfield LA, Ball KL, Comi AM. Comorbidity of epilepsy and headache in patients with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol*. 2005;20:678-82.
330. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet*. 1995;57:35-45.
331. Comi AM. Sturge-Weber syndrome and epilepsy: an argument for aggressive seizure management in these patients. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:951-6.
332. Otani T, Nakajima K. Case of Sturge-Weber syndrome with depressive seizure and hemisomatagnosia. *Iryo*. 1971;25:257-61.
333. Turin E, Grados MA, Tierney E et al. Behavioral and psychiatric features of Sturge-Weber syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198:905-13.

## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

334. Suskauer SJ, Trovato MK, Zabel TA, Comi AM. Physiatric findings in individuals with Sturge-Weber syndrome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89:323-30.
335. Chapieski L, Friedman A, Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol.* 2000;15:660-5.
336. Arulrajah S, Ertan G, M Comi A et al. MRI with diffusion-weighted imaging in children and young adults with simultaneous supra- and infratentorial manifestations of Sturge-Weber syndrome. *J Neuroradiol.* 2010;37:51-9.
337. Boukobza M, Enjolras O, Cambra M, Merland J. Sturge-Weber syndrome. The current neuroradiologic data. *J Radiol.* 2000;81:765-71.
338. Vilela PF. Sturge-Weber syndrome revisited. Evaluation of encephalic morphological changes with computerized tomography and magnetic resonance. *Acta Med Port.* 2003;16:141-8.
339. Hennedige AA, Quaba AA, Al-Nakib K. Sturge-Weber syndrome and dermatomal facial port-wine stains: incidence, association with glaucoma, and pulsed tunable dye laser treatment effectiveness. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:1173-80.
340. Aggarwal NK, Gandham SB, Weinstein R et al. Heterochromia iridis and pertinent clinical findings in patients with glaucoma associated with sturge-weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2010;47:361-5.
341. Sharan S, Swamy B, Taranath DA et al. Port-wine vascular malformations and glaucoma risk in Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS.* 2009;13:374-8.
342. Yang Q, Guo WY, Sun XH et al. Clinical analysis on sixteen cases of Sturge-Weber syndrome-associated glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009;45:883-7.
343. Berry SA, Peterson C, Mize W et al. Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;79:319-26.
344. Oduber CE, van der Horst CM, Hennekam RC. Klippel-Trenaunay syndrome: diagnostic criteria and hypothesis on etiology. *Ann Plast Surg.* 2008;60:217-23.
345. Liu NF, Lu Q, Yan ZX. Lymphatic malformation is a common component of Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg.* 2010;52:1557-63.
346. Funayama E, Sasaki S, Oyama A et al. How do the type and location of a vascular malformation influence growth in Klippel-Trénaunay syndrome? *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:340-6.
347. Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trénaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:391-8.
348. Oishi SN, Ezaki M. Venous thrombosis and pulmonary embolus in pediatric patients with large upper extremity venous malformations. *J Hand Surg Am.* 2010;35:1330-3.
349. Amritwar A, Shah N, Andrade C. Electroconvulsive therapy in a patient with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome complicated by partial popliteal vein thrombosis. *J ECT.* 2010;26:332.
350. Garg A, Trent ME, Strouse JJ et al. Delayed diagnosis of iliac vein thrombus in a sexually-active adolescent with Klippel-Trénaunay syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22:e29-32.
351. Oduber CE, Gerdes VE, van der Horst CM, Bresser P. Vascular malformations as underlying cause of chronic thromboembolism and pulmonary hypertension. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:684-9.
352. Karalezli A, Sevgili S, Ernam Turgut D et al. Pulmonary embolism in a patient with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Tuberk Toraks.* 2006;54:281-7.
353. Lee A, Driscoll D, Gloviczki P et al. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. *Pediatrics.* 2005;115:744-9.
354. Bucek RA, Vavrik J, Minar E et al. Images in cardiovascular medicine. Multimodality imaging of hemangiectasia hypertrophicans (Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber syndrome). *Circulation.* 2004;110:e295.
355. Gwinn JL, Lee FA. Congestive heart failure secondary to peripheral arteriovenous malformation. Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Dis Child.* 1977;131:89-90.
356. Parkes Weber F. Angioma formation in connection with hypertrophy of limbs and hemi-hypertrophy. *Br J Dermatol* 1907;19:231-5.
357. Tibbles JA, Cohen MM Jr. The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:683-5.
358. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:1151-7.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

359. Li CY, Chang YL, Chen WC, Lee YC. Pulmonary manifestations and management of proteus syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2010;109:397-400.
360. Happle R. The manifold faces of proteus syndrome. *Arch Dermatol.* 2004;140:1001-2.
361. Winik BC, Boente MC, Asial RA. Cerebriform plantar hyperplasia: ultrastructural study of two cases. Winik BC, Boente MC, Asial RA. *Eur J Dermatol.* 2000;10:551-4.
362. Vanhoenacker FM, De Beuckeleer LH, Deprettere A et al. Proteus syndrome: MRI characteristics of plantar cerebriform hyperplasia. *Skeletal Radiol.* 2000;29:101-3.
363. Happle R, Steijlen PM, Theile U et al. Patchy dermal hypoplasia as a characteristic feature of Proteus syndrome. *Arch Dermatol.* 1997;133:77-80.
364. Schepis C, Greco D, Siragusa M, Romano C. Cerebriform plantar hyperplasia: the major cutaneous feature of Proteus syndrome. *Int J Dermatol.* 2008;47:374-6.
365. Nakayama Y, Kusuda S, Nagata N, Yamaguchi K. Excision of a large abdominal wall lipoma improved bowel passage in a Proteus syndrome patient. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3312-4.
366. Furquim I, Honjo R, Bae R et al. Proteus syndrome: report of a case with recurrent abdominal lipomatosis. *J Pediatr Surg.* 2009;44:E1-3.
367. Taghnia AH, Mulliken JB, Rogers GF. A case of Proteus syndrome with lateral embryonal vein and frontal intraosseous lipoma. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44:567-71.
368. Nguyen D, Turner JT, Olsen C et al. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol.* 2004;140:947-53.
369. Happle R. The group of epidermal nevus syndromes Part II. Less well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:25-30.
370. Sugarman JL. Epidermal nevus syndromes. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:221-30.
371. Clark RD, Donnai D, Rogers J et al. Proteus syndrome: an expanded phenotype. *Am J Med Genet.* 1987;27:99-117.
372. Samlaska CP, Levin SW, James WD et al. Proteus syndrome. *Arch Dermatol.* 1989;125:1109-14.
373. Elsayes KM, Menias CO, Dillman JR et al. Vascular malformation and hemangiomas syndromes: spectrum of imaging manifestations. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1291-9.
374. Jamis-Dow CA, Turner J, Biesecker LG, Choyke PL. Radiologic manifestations of Proteus syndrome. *Radiographics.* 2004;24:1051-68.
375. Sakamoto Y, Nakajima H, Kishi K et al. Management of craniofacial hyperostosis in Proteus syndrome. *J Craniofac Surg.* 2010;21:414-8.
376. Tattelbaum AG, Dufresne CR. Proteus syndrome: a newly recognized hamartomatous syndrome with significant craniofacial dysmorphism. *J Craniofac Surg.* 1995;6:151-60.
377. Gordon PL, Wilroy RS, Lasater OE, Cohen MM Jr. Neoplasms in Proteus syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;57:74-8.
378. Bale PM, Watson G, Collins F. Pathology of osseous and genitourinary lesions of Proteus syndrome. *Pediatr Pathol.* 1993;13:797-809.
379. Bastos H, da Silva PF, de Albuquerque MA et al. Proteus syndrome associated with hemimegalencephaly and Ohtahara syndrome: report of two cases. *Seizure.* 2008;17:378-82.
380. Dietrich RB, Glidden DE, Roth GM et al. The Proteus syndrome: CNS manifestations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:987-90.
381. Sánchez-López M, Martínez-Fernández R, Santamaría-Carro A. Ocular manifestations in Proteus syndrome]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:175-8.
382. De Becker I, Gajda DJ, Gilbert-Barnes E, Cohen MM Jr. Ocular manifestations in Proteus syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;92:350-2.
383. Burke JP, Howell R, O'Doherty N. Proteus syndrome: ocular complications. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1988;25:99-102.
384. Harit D, Aggarwal A. CLOVE syndrome with nevus unis lateris: report of a case. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:311-2.

## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

385. Johnson WD, Petrie MM. Variety of spinal vascular pathology seen in adult Cobb syndrome. *J Neurosurg Spine*. 2009;10:430-5.
386. Baraitser P, Shieff C. Cutaneomeningo-spinal angiomas: the syndrome of Cobb. A case report. *Neuropediatrics*. 1990;21:160-1.
387. Gordon-Firing S, Purriel JA, Pereyra D, Brodbek I. Report of a new case of Cobb syndrome. *Meningo-spinal cutaneous angiomas*. *Acta Neurol Latinoam*. 1981;27:99-111.
388. Harned RK, Buck JL, Sobin LH. The hamartomatous polyposis syndromes: clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:565-71.
389. Hendriks YM, Verhallen JT, van der Smagt JJ et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Fam Cancer*. 2003;2:79-85.
390. Srinivasa RN, Burrows PE. Dural arteriovenous malformation in a child with Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1927-9.
391. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:8-14.
392. Greer KJ, Kirkpatrick SJ, Weksberg R, Pauli RM. Beckwith-Wiedemann syndrome in adults: observations from one family and recommendations for care. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1707-12.
393. Kosho T, Fukushima Y. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nippon Rinsho*. 2006;Suppl 3:587-90.
394. López-Gutiérrez JC, Lapunzina P. Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association. *Am J Med Genet A*. 2008;146:2583-8.
395. Happle R. Loss of heterozygosity in human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:143-64.
396. Happle R, Steijlen PM. Phacomatosis pigmentovascularis interpreted as a phenomenon of twin spots]. *Hautarzt*. 1989;40:721-4.
397. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM et al. Phacomatosis pigmentovascularis: a new syndrome? Report of four cases. *Pediatr Dermatol*. 1987;4:189-96.
398. Schmidt D, Pache M, Schumacher M. The congenital unilateral retinocephalic vascular malformation syndrome (bonnet-dechaume-blanc syndrome or wyburn-mason syndrome): review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:227-49.
399. Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, Alvarez H et al. Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndromes (CAMS). A New Concept and a New Classification. *Interv Neuroradiol*. 2001;7:5-17.
400. te Veldhuis EC, te Veldhuis AH, van Dijk FS et al. Rendu-Osler-Weber disease: update of medical and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:e38-41.
401. Brady AP, Murphy MM, O'Connor TM. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a cause of preventable morbidity and mortality. *Ir J Med Sci*. 2009;178:135-46.
402. Cerra Pohl A, Werner JA, Folz BJ. Screening for systemic manifestations of vascular malformations in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler disease). *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59:463-8.
403. Bailly S, Dupuis-Girod S, Plauchu H. Rendu-Osler disease: clinical and molecular update. *Med Sci (Paris)*. 2010;26:855-60.
404. Kuehl HK, Caselitz M, Hasenkamp S et al. Hepatic manifestation is associated with ALK1 in hereditary hemorrhagic telangiectasia: identification of five novel ALK1 and one novel ENG mutations. *Hum Mutat*. 2005;25:320.
405. Boon LM, Mulliken JB, Viskula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:265-9.
406. Viskula M. Pathogenesis and genetics of vascular anomalies. *Ann Chir Plast Esthet*. 2006;51:282-6.
407. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns*. 2009;18:13-27.
408. Lopiccolo J, Ballas MS, Dennis PA. PTEN hamartomatous tumor syndromes (PHTS): rare syndromes with great relevance to common cancers and targeted drug development. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;63:203-14.
409. Longy M. Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach. *Bull Cancer*. 2001;88:1153-8.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

410. Yang JH, Lee ST, Kim JA et al. Genetic analysis of three Korean patients with clinical features of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Korean Med Sci.* 2007;22:698-705.
411. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg.* 2005;42:98-106.
412. Heiss U, Helms A, Tietje H, Munding A. Aneurysm rupture of the ileocolic artery, multiple aneurysms, renal arteriovenous fistula and fatal aortic rupture in Ehlers-Danlos syndrome, subtype IV. *Rofo.* 1999;170:608-10.
413. Bauer BS, Kernahan DA, Hugo NE. Lymphangioma circumscriptum—a clinicopathological review. *Ann Plast Surg.* 1981;7:318-26.
414. Wassef M, Enjolras O. Les malformations vasculaires superficielles, classification et histopathologie. *Ann Pathol* 1999; 19:253-64.
415. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color Atlas of vascular tumors and vascular malformations.* 1st ed. Replika: Cambridge university press, 2007.
416. Rosai J. *Surgical Pathology.* 10th ed. New York: Elsevier, 2011.
417. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology.* 3rd ed. New York: Elsevier, 2012.
418. Al-Adnani M, Williams S, Rampling D et al. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system. *J Clin Pathol.* 2006;59:1278-82.
419. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* 2006;54:385-95.
420. De Young BR, Frierson HF Jr, Ly MN, Smith D, Swanson PE. CD31 immunoreactivity in carcinomas and mesotheliomas. *Am J Clin Pathol.* 1998;110:374-7.
421. DeLisser HM, Christofidou-Solomidou M, Strieter RM et al. Involvement of endothelial PECAM-1/CD31 in angiogenesis. *Am J Pathol.* 1997;151:671-7.
422. Matsumura T, Wolff K, Petzelbauer P. Endothelial cell tube formation depends on cadherin 5 and CD31 interactions with filamentous actin. *J Immunol.* 1997;158:3408-16.
423. Traweek ST, Kandalaf PL, Mehta P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 1991;96:25-31.
424. Sauter B, Foedinger D, Sterniczky B et al. Immunoelectron microscopic characterization of human dermal lymphatic microvascular endothelial cells. Differential expression of CD31, CD34, and type IV collagen with lymphatic endothelial cells vs blood capillary endothelial cells in normal human skin, lymphangioma, and hemangioma in situ. *J Histochem Cytochem.* 1998;46:165-76.
425. Warhol MJ, Sweet JM. The ultrastructural localization of von Willebrand factor in endothelial cells. *Am J Pathol.* 1984;117:310-5.
426. Alles JU, Bosslet K. Immunocytochemistry of angiosarcomas. A study of 19 cases with special emphasis on the applicability of endothelial cell specific markers to routinely prepared tissues. *Am J Clin Pathol.* 1988;89:463-71.
427. Yamamoto A, Dhar DK, El-Assal ON, Igarashi M et al. Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor), microvessel density and clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1998;29:290-9.
428. Wootla B, Rao DN, Friboulet A, Uda T et al. Varied immune response to FVIII: presence of proteolytic antibodies directed to factor VIII in different human pathologies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;37:97-104.
429. Shah RB. *Clinical Applications of Novel ERG Immunohistochemistry in Prostate Cancer Diagnosis and Management.* *Adv Anat Pathol.* 2013;20:117-24.
430. Martens JH, Mandoli A, Simmer F et al. ERG and FLI1 binding sites demarcate targets for aberrant epigenetic regulation by AML1-ETO in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2012;120:4038-48.
431. Miettinen M, Wang ZF, Paetau A et al. ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:432-41.
432. Falcon BL, Barr S, Gokhale PC et al. Reduced VEGF production, angiogenesis, and vascular regrowth contribute to the antitumor properties of dual mTORC1/mTORC2 inhibitors. *Cancer Res.* 2011;71:1573-83.
433. Laise P, Di Patti F, Fanelli D et al. Deterministic and stochastic aspects of VEGF-A production and the cooperative behavior of tumoral cell colony. *J Theor Biol.* 2011;272:55-63.

## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

434. Yang H, Deng C, Shen S et al. Expression and significance of Bcl-2, Bax, Fas and caspase-3 in different phases of human hemangioma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26:402-4.
435. Tan HS, Qin XJ, Wang XK. Expression of bcl-2 and survivin gene products in different stages of vessel differentiation in hemangiomas. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2008;17:204-7.
436. Brown DF, Gazdar AF, White CL 3rd et al. Human telomerase RNA expression and MIB-1 (Ki-67) proliferation index distinguish hemangioblastomas from metastatic renal cell carcinomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56:1349-55.
437. Kalof AN, Cooper K. D2-40 immunohistochemistry--so far! *Adv Anat Pathol.* 2009 ;16:62-4.
438. Weninger W, Partanen TA, Breiteneder-Geleff S et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 and podoplanin suggests a lymphatic endothelial cell origin of Kaposi's sarcoma tumor cells. *Lab Invest.* 1999;79:243-51.
439. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol.* 1999;154:385-94.
440. Ordóñez NG. Pleomorphic mesothelioma: report of 10 cases. *Mod Pathol.* 2012;25:1011-22.
441. Shibahara J, Kashima T, Kikuchi Y et al. Podoplanin is expressed in subsets of tumors of the central nervous system. *Virchows Arch.* 2006;448:493-9.
442. Idrees M, Saxena R, Cheng L et al. Podoplanin, a novel marker for seminoma: A comparison study evaluating immunohistochemical expression of podoplanin and OCT3/4. *Ann Diagn Pathol.* 2010;14:331-6.
443. Nguyen VA, Kutzner H, Fürhapter C, Tzankov A, Sepp N. Infantile hemangioma is a proliferation of LYVE-1-negative blood endothelial cells without lymphatic competence. *Mod Pathol.* 2006;19:291-8.
444. Dai Y, Hou F, Saad A et al. Preliminary investigation of human lymphatic malformations in vitro. *Laryngoscope.* 2011;121:2435-42.
445. da Cunha Castro EC, Galambos C. Prox-1: a specific and sensitive marker for lymphatic endothelium in normal and diseased human tissues. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:407-8.
446. Florez-Vargas A, Vargas SO, Debelenko LV et al. Lymphology. Comparative analysis of D2-40 and LYVE-1 immunostaining in lymphatic malformations. 2008;41:103-10.
447. Castro E, Galambos C. Prox-1 and VEGFR3 antibodies are superior to D2-40 in identifying endothelial cells of lymphatic malformations--a proposal of a new immunohistochemical panel to differentiate lymphatic from other vascular malformations. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:187-94.
448. Galambos C, Nodit L. Identification of lymphatic endothelium in pediatric vascular tumors and malformations. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:181-9.
449. Moore MA. Putting the neo into neoangiogenesis. *J Clin Invest.* 2002;109:313-5.
450. Timár J, Mészáros L, Orosz Z et al. WT1 expression in angiogenic tumours of the skin. *Histopathology.* 2005;47:67-73.
451. Ellisen LW, Carlesso N, Cheng T et al. The Wilms tumor suppressor WT1 directs stage-specific quiescence and differentiation of human hematopoietic progenitor cells. *EMBO J.* 2001;20:1897-909.
452. Nowakowska-Kopera A, Sacha T, Florek I et al. Wilms' tumor gene 1 expression analysis by real-time quantitative polymerase chain reaction for monitoring of minimal residual disease in acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1326-32.
453. Gupta S, Joshi K, Wig JD, Arora SK. High frequency of loss of allelic integrity at Wilms' tumor suppressor gene-1 locus in advanced breast tumors associated with aggressiveness of the tumor. *Indian J Cancer.* 2009;46:303-10.
454. Perry BN, Cohen C, Govindarajan B et al. Wilms tumor 1 expression present in most melanomas but nearly absent in nevi. *Arch Dermatol.* 2006;142:1031-4.
455. Oji Y, Kitamura Y, Kamino E et al. WT1 IgG antibody for early detection of nonsmall cell lung cancer and as its prognostic factor. *Int J Cancer.* 2009;125:381-7.
456. Ohno S, Dohi S, Ohno Y, Kyo S et al. Immunohistochemical detection of WT1 protein in endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:1691-5.
457. Hashimoto K, Takahara J, Ogawa N et al. Adrenocorticotropin, beta-lipotropin, beta-endorphin, and corticotropin-releasing factor-like activity in an adrenocorticotropin-producing neuroblastoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:461-5.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

458. Oka Y, Tsuboi A, Shirakata T et al. WT1 peptide vaccination for the treatment of hematological malignancies: the present status and future direction. *Rinsho Ketsueki*. 2009;50:352-7.
459. Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F et al. WT1 peptide vaccine as a paradigm for "cancer antigen-derived peptide"-based immunotherapy for malignancies: successful induction of anti-cancer effect by vaccination with a single kind of WT1 peptide. *Anticancer Agents Med Chem*. 2009;9:787-97.
460. Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol*. 2005;141:1297-300.
461. Trindade F, Tellechea O, Torrelo A et al. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *J Dermatopathol*. 2011;33:569-72.
462. Armstrong JJ, Larina IV, Dickinson ME et al. Characterization of bacterial artificial chromosome transgenic mice expressing mCherry fluorescent protein substituted for the murine smooth muscle alpha-actin gene. *Genesis*. 2010;48:457-63.
463. Kane SV, Bagwan IN. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 51 cases in a tertiary cancer center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 ;136:702-12.
464. Pattari SK, Dey P, Gupta SK, Joshi K. Myoepithelial cells: any role in aspiration cytology smears of breast tumors? *Cytojournal*. 2008;5:9.
465. Cheuk W, Wong KO, Wong CS et al. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol*. 2004;121:335-42.
466. Robin YM, Guillou L, Michels JJ, Coindre JM. Human herpesvirus 8 immunostaining: a sensitive and specific method for diagnosing Kaposi sarcoma in paraffin-embedded sections. *Am J Clin Pathol*. 2004;121:330-4.
467. Hong A, Davies S, Lee CS. Immunohistochemical detection of the human herpes virus 8 (HHV8) latent nuclear antigen-1 in Kaposi's sarcoma. *Pathology*. 2003;35:448-50.
468. Lasota J, Miettinen M. Absence of Kaposi's sarcoma-associated virus (human herpesvirus-8) sequences in angiosarcoma. *Virchows Arch*. 1999;434:51-56.
469. Courville P, Simon F, Le Pessot F et al. Détection de l'antigène LNA1 de l'HHV8 par immunohistochimie: un nouvel outil pour différencier le sarcome de Kaposi de ses simulateurs. *Ann Pathol*. 2002;22:267-276.
470. McDonagh DP, Liu J, Gaffey MJ, et al. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma. *Am J Pathol*. 1996;149:1363-1368.
471. Ishak KG, Bijwaard KE, Makhlof HR, et al. Absence of human herpesvirus 8 DNA sequences in vascular tumors of the liver. *Liver*. 1998;18:124-127.
472. Milanes-Yearsley M, Hammond ME, Pajak TF et al. Tissue micro-array: a cost and time-effective method for correlative studies by regional and national cancer study groups. *Mod Pathol*. 2002;15:1366-73.
473. Nocito A, Kononen J, Kallioniemi OP, Sauter G. Tissue microarrays (TMAs) for high-throughput molecular pathology research. *Int J Cancer*. 2001;94:1-5.
474. Torhorst J, Bucher C, Kononen J et al. Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints. *Am J Pathol*. 2001;159:2249-56.
475. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*. 1998;4:844-7.
476. Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, Kokta V. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:1052-7.
477. Meijer-Jorna LB, van der Loos CM, de Boer OJ et al. Microvascular proliferation in congenital vascular malformations of skin and soft tissue. *J Clin Pathol*. 2007;60:798-803.
478. Dadras SS. Infantile hemangiomas are arrested in an early developmental vascular differentiation state. *Mod Pathol*. 2004;17:1068-79.
479. Clairwood MQ, Bruckner AL, Dadras SS. Verrucous hemangioma: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2011;38:740-6.
480. Trindade F, Kutzner H, Requena L et al. Microvenular hemangioma-an immunohistochemical study of 9 cases. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:810-2.



## CAPÍTULO 9 - BIBLIOGRAFIA

481. Zhang L, Lin X, Wang W et al. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:200-4.
482. Dyduch G, Okoń K, Mierzyński W. Benign vascular proliferations--an immunohistochemical and comparative study. *Pol J Pathol.* 2004;55:59-64.
483. Traweek ST, Kandalaf PL, Mehta P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 1991;96:25-31.
484. Hosaka M, Murase N, Orito T, Mori M. Immunohistochemical evaluation of factor VIII related antigen, filament proteins and lectin binding in haemangiomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1985;407:237-47
485. Wang B, Zhuang FL, Zhang PF, Zhang S et al. Expression of apoptosis and Bcl-2, Bax in hemangioma and vascular malformations. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2003;19:347-9.
486. Iwata J, Sonobe H, Furihata M, Ido E, Ohtsuki Y. High frequency of apoptosis in infantile capillary haemangioma. *J Pathol.* 1996;179:403-8.
487. Frischer JS, Huang J, Serur et al. Biomolecular markers and involution of hemangiomas. *J Pediatr Surg.* 2004;39:400-4.
488. Konec O, Burrows PE, Mulliken JB et al. Angiographic features of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). *Pediatr Radiol.* 2003;33:15-9.
489. Baselga E, Cordisco MR, Garzon M et al. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *Br J Dermatol.* 2008;158:1363-70.
490. Alvarez-Mendoza A, Lourdes TS, Ridaura-Sanz C, Ruiz-Maldonado R. Histopathology of vascular lesions found in Kasabach-Merritt syndrome: review based on 13 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3:556-60.
491. Fukunaga M. Intravenous tufted angioma. *APMIS.* 2000;108:287-92.
492. Okada E, Tamura A, Ishikawa O, Miyachi Y. *Exp Dermatol.* Tufted angioma (angioblastoma): case report and review of 41 cases in the Japanese literature. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:627-30.
493. Nakamura T. Apoptosis and expression of Bax/Bcl-2 proteins in pyogenic granuloma: a comparative study with granulation tissue and capillary hemangioma. *J Cutan Pathol.* 2000;27:400-5.
494. Burgdorf WH, Mukai K, Rosai J. Immunohistochemical identification of factor VIII-related antigen in endothelial cells of cutaneous lesions of alleged vascular nature. *Am J Clin Pathol.* 1981;75:167-71.
495. Bragado R, Bello E, Requena L et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyogenic granulomas. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:422-5.
496. Yuan K, Lin MT. The roles of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in the regression of pregnancy pyogenic granuloma. *Oral Dis.* 2004;10:179-85.
497. Wang G, Li C, Gao T. Verrucous hemangioma. *Int J Dermatol.* 2004;43:745-6.
498. Rupani AB, Madiwale CV, Vaideeswar P. Images in pathology: verrucous haemangioma. *J Postgrad Med.* 2000;46:132-3.
499. Trindade F, Torrelo A, Requena L et al. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol. J Cutan Pathol.* 2013;40:472-6.
500. Sabin FR. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat* 1902;1:367-91.
501. Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD, et al. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J* 2002;21:1505-13.
502. Kraus MD, Lind AC, Alder SL, Dehner LP. Angiomatosis with angiokeratoma-like features in children: a light microscopic and immunophenotypic examination of four cases. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:350-5.
503. Chen CY, Bertozzi C, Zou Z et al. Blood flow reprograms lymphatic vessels to blood vessels. *J Clin Invest.* 2012;122:2006-17.
504. Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40:1177-200.
505. Grazon MC, Frieden IJ. Hemangiomas: When to worry. *Pediatr Ann.* 2000;29:58-67.
506. Fishman SJ, Mulliken JB. Vascular anomalies. A primer for pediatricians. *Pediatr Clin North Am.* 1998;45:1455-77.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

507. Werner JA, Dünne AA, Folz BJ et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:141-9.
508. Whimster J. The pathology of lymphangioma circumscriptum. *Br J Dermatol* 1976;94:473-86.
509. Bill AH, Sumner DS. A unified concept of lymphangioma and cystic hygroma. *Surg Gynecol Obstet.* 1965;120:79-86.
510. Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E et al. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:219-25.

## 10. ANEXOS

## 10.1. Trabalhos publicados no âmbito desta investigação

## ORIGINAL STUDY

## Wilms Tumor 1 Expression in Vascular Neoplasms and Vascular Malformations

Felicidade Trindade, MD,\* Óscar Tellechea, MD,† Antonio Torreló, MD,‡ Luis Requena, MD,§ and Isabel Colmenero, MD||

**Background:** Wilms tumor 1 (WT1) protein is expressed during angiogenesis and malignant transformation of endothelial cells and can be helpful to distinguish between proliferative and malformative vascular lesions.

**Methods:** We evaluated retrospectively 117 vascular neoplasms and 50 vascular malformations. Vascular neoplasms included infantile hemangioma (n = 87), noninvoluting congenital hemangioma (n = 5), rapidly involuting congenital hemangioma (n = 3), tufted angioma (n = 8), pyogenic granuloma (n = 13), and spindle cell hemangioma (n = 1). Vascular malformations were lymphatic malformations (n = 28), venous malformations (n = 16), capillary malformation (n = 1), and stage II arteriovenous malformations (n = 5). Immunohistochemical stains for WT1 and GLUT1 were performed in all lesions.

**Results:** All 117 vascular neoplasms showed positive expression of WT1, whereas all vascular malformations in our study were completely negative for WT1 except in arteriovenous malformations, where WT1 expression was positive.

**Conclusions:** The comparison between vascular neoplasms and vascular malformations showed that GLUT1 expression is positive only in infantile hemangiomas, whereas WT1 positivity is found in all vascular neoplasms and in arteriovenous malformations. WT1 antibody is an ancillary test that can be helpful to differentiate vascular neoplasms from most vascular malformations.

**Key Words:** vascular malformations, vascular neoplasms, Wilms tumor 1

(*Am J Dermatopathol* 2011;33:569–572)

From the \*Department of Dermatology, Hospital de Cascais Dr José de Almeida, Lisbon, Portugal; †Department of Dermatology, Hospital Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ‡Department of Dermatology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain; §Department of Dermatology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; and ||Department of Pathology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.  
Reprints: Felicidade Trindade, MD, Department of Dermatology, Hospital de Cascais Dr José de Almeida, Av. Brigadeiro Victor Novais Gonçalves 2755-009, Cascais, Portugal (e-mail: felicidade.trindade@gmail.com).  
Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

### INTRODUCTION

Vascular anomalies are common, affecting between 0.3% and 12% of white children.<sup>1,2</sup> International Society for the Study of Vascular Anomalies classification of vascular anomalies in 2 groups, vascular tumors and vascular malformations,<sup>3</sup> is widely accepted, but the biochemical differences between vascular neoplasms and vascular malformations are not well understood so far. The diagnosis of vascular anomalies in children is usually made on clinical and radiological grounds, and hence vascular lesions can be misdiagnosed at times, leading to improper management and therapy.

Recently, some endothelial immunohistochemical markers have been reported to be strongly associated with certain vascular anomalies. GLUT-1 protein, a glucose transport protein expressed in the endothelia of the placenta and other tissues involved in molecular interchanges, is highly specific of infantile hemangiomas (IHs).<sup>4</sup> Other placenta-associated vascular antigens such as FcγRII, Lewis Y antigen, and merosin are also prominently expressed by IHs.<sup>5</sup> More recently, the Wilms tumor 1 (WT1) protein has been reported to be expressed in vascular neoplasms in children but not in vascular malformations.<sup>6</sup> Thus, WT1 immunostaining aids to the discrimination between vascular neoplasms and vascular malformations. We present a large series of vascular neoplasms and malformations immunohistochemically tested for WT1 expression and confirm previous observation that WT1 immunostaining allows for a differentiation between vascular neoplasms and most vascular malformations.

### MATERIALS AND METHODS

A retrospective review of the histopathology files of Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid (Spain) in the period between 1999 and 2008 was carried out. On the basis of the currently accepted International Society for the Study of Vascular Anomalies classification of vascular anomalies into 2 groups (vascular neoplasms and vascular malformations),<sup>3</sup> we collected 117 samples of vascular neoplasms and 50 vascular malformations. Vascular neoplasms included 87 cases of IHs (7 in the proliferative phase, 42 in the involuting phase, and 38 in the involuted phase); 8 cases of congenital hemangiomas [5 noninvoluting congenital hemangioma, and 3 rapidly involuting congenital hemangioma (RICH)]; 8 cases of tufted angioma; 13 cases of pyogenic granuloma; and 1 case of spindle cell hemangioma. The evolutionary stage of IHs was determined histologically,<sup>7</sup> regardless of the age of the patient. The group of vascular malformations included 28 lymphatic malformations,

16 venous malformations, 1 capillary malformation, and 5 arteriovenous malformations (AVMs). All the latter were stage II AVMs, showing arteriovenous shuntings revealed by Doppler scanning plus clinical enlargement, pulsations, and tortuous veins without dystrophic skin changes (ulceration, bleeding, persistent pain, or tissue necrosis) or congestive cardiac failure. Tissue microarrays were performed only for vascular neoplasms. We considered this technique not adequate for vascular malformations because of the presence of dilated vessels.

### Generation of Tissue Microarrays of Vascular Neoplasms

Specimens from the 117 patients with vascular neoplasms were retrieved from the files of the Pathology Department. Tissue samples had been fixed at the time of collection in 10% neutralized formalin and embedded in paraffin. Sections from each block of the 117 patients were stained with hematoxylin and eosin. Interest areas were marked by the pathologist on each slide and the corresponding paraffin block. Two tissue cores of 1 mm were punched from the area of interest using a manual microarrayer (Beecher Instruments, Sun Prairie, WI). These tissue cores were inserted in 4 recipient paraffin blocks in a precisely spaced array pattern.

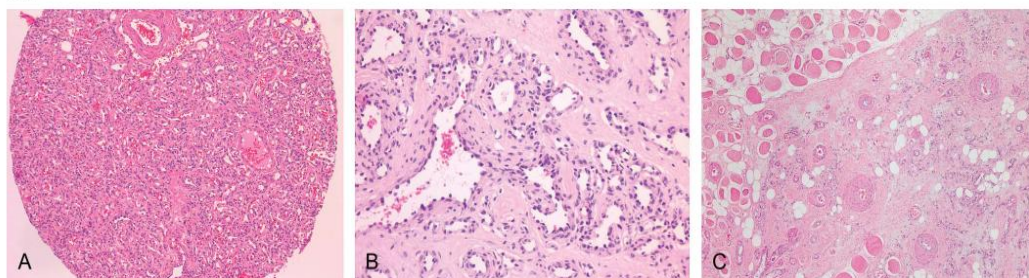
TABLE 1. Immunohistochemical Results of Vascular Neoplasms and Vascular Malformations With WT1

	WT1+	WT1-
Vascular tumors		
IH	87	0
Congenital hemangioma	8	0
Tufted angioma	8	0
Pyogenic granuloma	13	0
Spindle cell hemangioma	1	0
Vascular malformations		
Lymphatic malformations	0	28
Venous malformations	0	16
Capillary malformations	0	1
AVMs	5	0

### Immunohistochemical Analysis

Paraffin sections of the 50 selected vascular malformations and sections of the 4 recipient paraffin blocks containing the vascular neoplasms were stained for WT1 (6F-H2, Dako Link) and GLUT1 (1/45, NeoMarkers). Slides were pretreated using an automatic system of heat induced antigen retrieval (PT link, Dako) with an antigen retrieval solution (EnVision

HE



WT1

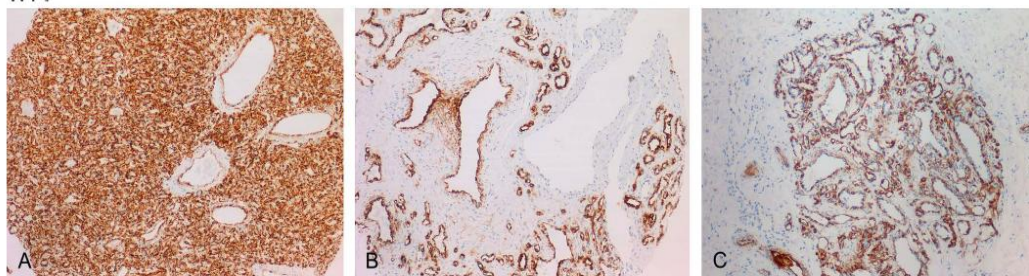
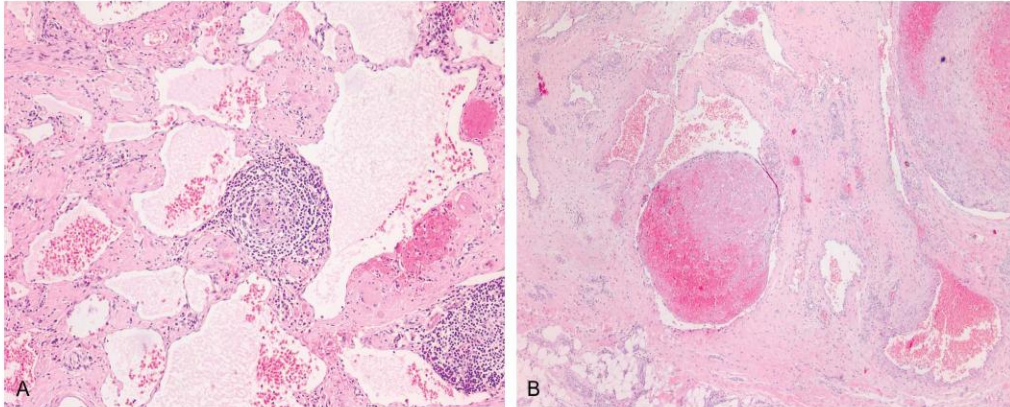
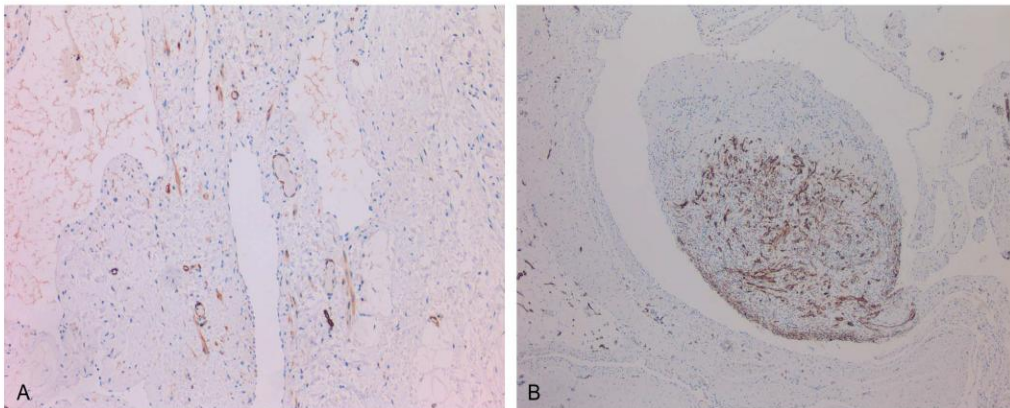


FIGURE 1. Endothelial positive staining for WT1. A, IH in proliferative phase. Endothelial cells and pericytes forming organized capillaries, often with virtual lumen, grouped in a lobule with afferent and efferent arteriolar-like vessels. This lesion was GLUT1 positive (not shown in this figure). (HE original magnification 60 $\times$ , WT1 original magnification 60 $\times$ ). B, Noninvoluting congenital hemangioma. Capillary proliferation (positive staining for WT1) admixed with large thin-walled vessels, suggestive of lymphatic vessels (negative staining for WT1). This lesion was GLUT1 negative (not shown in this figure). (HE original magnification 100 $\times$ , WT1 original magnification 100 $\times$ ). C, AVM. The lesion comprises vessels of various calibre evenly distributed in the tissues showing positivity for WT1. This lesion was GLUT1 negative (not shown in this figure). (HE original magnification 60 $\times$ , WT1 original magnification 60 $\times$ ).

HE



WT1



**FIGURE 2.** Endothelial negative staining for WT1. A, Lymphatic malformation. Malformed vessels with very thin walls, some of them containing clear fluid and lymphocytes. WT1 is positive only in normal endothelia (capillaries). (HE original magnification 60 $\times$ , WT1 original magnification 100 $\times$ ). B, Venous malformation. Interconnecting slit-like and open lumens dissecting the tissues. Intralésional thrombosis. Note the WT1 positivity only in endothelia of recanalized thrombus and in the normal endothelia (periphery of lesion). (HE original magnification 60 $\times$ , WT1 original magnification 100 $\times$ ).

FLEX Target Retrieval Solution, High pH (10x, Dako Link). Sections were stained for WT1 and GLUT-1 using a 2-step horseradish peroxidase-labeled polymer system conjugated with secondary antibodies (EnVision FLEX, Dako). Hematoxylin was used as the counter stain. Endothelial cells of normal vessels around the lesions served as an internal positive control for WT1. Red cells and perineuriums in the biopsies were the positive control for GLUT1. Immunoreactivities were scored blindly by 2 observers (I.C. and F.T.) as negative and positive.

**RESULTS**

Table 1 summarizes the results of the immunohistochemical stain for WT1 in both groups (vascular neoplasms and

vascular malformations). WT1 was intense and diffusely expressed in the endothelia of all vascular neoplasms (IH Fig. 1A, congenital hemangioma Fig. 1B, tufted angioma, pyogenic granuloma, and spindle cell hemangioma), in the normal vessels surrounding all lesions, and in all 5 AVMs (Fig. 1C). The staining was cytoplasmic in all the lesional and normal endothelia. Cytoplasmic positivity was also observed in endothelia of recanalized thrombi within vascular malformations.

On the other hand, the transcription factor WT1 was not expressed at all in capillary, lymphatic (Fig. 2A), and venous malformations (Fig. 2B), whereas normal surrounding vessels showed cytoplasmic positivity for WT1 immunostain.

GLUT1 expression was positive in all IH endothelial cells and negative in all other infantile vascular neoplasms and malformations studied.

There was a statistically significant difference between the frequency of WT1-positive staining between vascular neoplasms and vascular malformations ( $\chi^2$ ,  $P < 0.03$ ).

### DISCUSSION

Our results confirm that WT1 immunostaining is a powerful tool to discriminate between vascular neoplasms and most vascular malformations.

WT1 is a tumor suppressor gene involved in the development of WT1. This gene encodes a transcription factor that contains 4 zinc-finger motifs at the C-terminus and a proline/glutamine-rich DNA-binding domain at the N-terminus, which plays an essential role in the normal development of the urogenital system but is also involved in hematopoiesis and angiogenesis.<sup>8</sup> Angioblasts are differentiated into bone marrow stem cells, which are characterized by the constitutive expression of the c-kit and the WT1 genes.<sup>9</sup> The expression of WT1 is maintained during the differentiation of the various bone marrow stem cells into endothelial cells.<sup>10</sup>

Immunodetection of WT1 in tumor cells has been described in acute leukemia, advanced breast tumors, melanomas, nonsmall cell lung cancer, and genitourinary tract cancer.<sup>11–16</sup> WT1 protein has been proposed as a molecular target for cancer immunotherapy.<sup>17,18</sup>

Lawley et al<sup>6</sup> studied WT1 expression in 23 vascular tumors and 20 vascular malformations. They demonstrated cytoplasmic immunopositivity for WT1 in IHs (8 of 9), pyogenic granulomas (2 of 2), angiosarcomas (9 of 9), epithelioid hemangioendothelioma (1 of 1), and hobnail hemangioendothelioma (1 of 1). A single case of malignant hemangioendothelioma studied was negative for WT1. On the other hand, vascular malformations (2 port-wine stains, 10 venous malformations, and 8 lymphatic malformations) did not show any positive endothelial staining. The same authors carried out reverse transcriptase–polymerase chain reaction analysis of human dermal microvascular endothelial cells in the presence of angiogenic factors and demonstrated that WT1 mRNA was highly expressed in those endothelial cells confirming that the cytoplasmic WT1 staining was not an artefact.

We report the expression of WT1 in a larger series of vascular anomalies, some of them not previously studied, such as AVMs, noninvoluting congenital hemangioma, RICH, tufted angioma, and spindle cell hemangioma. We confirmed the cytoplasmic pattern of expression in all vascular neoplasms and also confirmed the absence of WT1 expression in anomalous vessels in capillary, lymphatic, and venous malformations. All AVMs showed positivity for WT1 in the lesional endothelia; this could be related to the proliferative stage of the AVM, since all our cases were in stage II, with arteriovenous shuntings and clinical enlargement. WT1-positive endothelia in AVMs may be indicative of their potential proliferative capability; it is not known whether WT1 is expressed in the early quiescent or smoldering stage I of AVM. Additional studies with other stages of AVM should be done in the future.

As WT1 is a marker for proliferative endothelia, positivity was also observed in endothelia of recanalized thrombi within vascular malformations and in normal background vessel

endothelia surrounding all lesions with cytoplasmic pattern. Because WT1 positivity can be related to the capability of cells to remodel and proliferate, the lack of staining in endothelial cells of capillary, lymphatic, and venous malformations may indicate that such cells are static.

GLUT1 expression was positive in all IH endothelial cells and negative in all other infantile vascular neoplasms and malformations studied, confirming the previous reports on the literature.

In conclusion, immunohistochemical analysis of WT1 expression is a useful tool in differentiating vascular neoplasms from most vascular malformations, allowing a correct diagnosis and consequently preventing inappropriate therapy.

### REFERENCES

1. Drolet BA, Esterley NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341:173–181.
2. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:477–493.
3. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol*. 1997;13:375–423.
4. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31:11–22.
5. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 2001;137:559–570.
6. Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW, et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol*. 2005;141:1297–1300.
7. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color atlas of vascular tumors and vascular malformations*. New York, NY: Cambridge University Press; 2007:24–25.
8. Moore MAS. Putting the neo into neoangiogenesis. *J Clin Invest*. 2002; 109:313–213.
9. Timár J, Mészáros L, Orosz Z, et al. WT1 expression in angiogenic tumours of the skin. *Histopathology*. 2005;47:67–73.
10. Ellisen LW, Carlesso N, Cheng T, et al. The Wilms tumor suppressor WT1 directs stage-specific quiescence and differentiation of human hematopoietic progenitor cells. *EMBO J*. 2001;20:1897–1909.
11. Nowakowska-Kopera A, Sacha T, Florek I, et al. Wilms' tumor gene 1 expression analysis by real-time quantitative polymerase chain reaction for monitoring of minimal residual disease in acute leukaemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1326–1332.
12. Gupta S, Joshi K, Wig JD, et al. High frequency of loss of allelic integrity at Wilms' tumor suppressor gene-1 locus in advanced breast tumors associated with aggressiveness of the tumor. *Indian J Cancer*. 2009;46:303–310.
13. Perry BN, Cohen C, Govindarajan B, et al. Wilms tumor 1 expression present in most melanomas but nearly absent in nevi. *Arch Dermatol*. 2006;142:1031–1034.
14. Oji Y, Kitamura Y, Kamino E, et al. WT1 IgG antibody for early detection of nonsmall cell lung cancer and as its prognostic factor. *Int J Cancer*. 2009;125:381–387.
15. Ohno S, Dohi S, Ohno Y, et al. Immunohistochemical detection of WT1 protein in endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2009;29:1691–1695.
16. Hashimoto N, Tsuboi A, Chiba Y, et al. Immunotherapy targeting the Wilms' tumor 1 gene product for patients with malignant brain tumors. *Brain Nerve*. 2009;61:805–814.
17. Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, et al. WT1 peptide vaccine as a paradigm for "cancer antigen-derived peptide"-based immunotherapy for malignancies: successful induction of anti-cancer effect by vaccination with a single kind of WT1 peptide. *Anticancer Agents Med Chem*. 2009;9:787–797.
18. Rafii S, Lyden D, Benezra R, et al. Vascular and hematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer*. 2002;2: 826–835.

## Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: A study of 52 cases

Felicidade Trindade, MD,<sup>a</sup> Heinz Kutzner, MD,<sup>b</sup> Óscar Tellechea, MD,<sup>c</sup> Luis Requena, MD,<sup>d</sup> and Isabel Colmenero, MD<sup>e</sup>

Lisbon and Coimbra, Portugal; Friedrichshafen, Germany; and Madrid, Spain

**Background:** Hobnail hemangioma (HH) is currently classified as a benign vascular tumor, although it is not well understood whether this lesion differentiates toward blood or lymphatic endothelial cells. Immunostaining with the endothelial marker Wilms tumor 1 (WT1) helps distinguish between vascular neoplasms and malformations, being positive in the former and negative in the latter.

**Objective:** We sought to investigate WT1, human herpesvirus 8 latent nuclear antigen, D2-40, and Ki-67 immunoprofile in HH, to gain further insight into its histogenesis.

**Methods:** We evaluated 52 HHs collected in Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor, Friedrichshafen, Germany. Immunohistochemical expression of WT1 was performed in all cases. Ten of 52 lesions were also studied for D2-40 and Ki-67 staining and 12 lesions were stained for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen.

**Results:** All 52 HHs were completely negative for WT1 immunostaining. Immunohistochemistry performed in 10 HHs showed diffuse and strong positive staining for D2-40 in 8 lesions and focal positivity in two. All cases tested showed negative staining for Ki-67 and human herpesvirus 8 latent nuclear antigen.

**Limitations:** There are no limitations.

**Conclusions:** Although the exact histogenesis of HH is unknown, most of the performed immunohistochemical studies support a lymphatic line of differentiation. However, on the basis of the WT1 negativity, we believe that HH is better considered as a lymphatic malformation rather than a lymphatic neoplasm. (J Am Acad Dermatol 2012;66:112-5.)

**Key words:** D2-40; hobnail hemangioma; Ki-67; vascular malformations; vascular neoplasms; Wilms tumor 1.

**H**obnail hemangioma (HH) was first described as targetoid hemosiderotic hemangioma by Santa Cruz and Aronberg in 1988.<sup>1</sup> The term "hobnail hemangioma" was later coined by Guillou et al<sup>2</sup> in 1999 to highlight the characteristic prominent endothelial cells lining the vascular structures of the lesion. Sometimes, HH exhibits a targetoid appearance, with a violaceous papule surrounded by an ecchymotic or brown ring that can expand or eventually disappear with persistence

### Abbreviations used:

HH:	hobnail hemangioma
HHV-8:	human herpesvirus 8
IHC:	immunohistochemistry
WT1:	Wilms tumor 1

of the central papule. HH is slightly more frequent in males (1.36:1) and most commonly involves the limbs and trunk.<sup>3</sup> Trauma has been proposed as the

From the Department of Dermatology, Hospital de Cascais Dr José de Almeida, Lisbon<sup>a</sup>; Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor, Friedrichshafen<sup>b</sup>; Department of Dermatology, Hospital Universitario de Coimbra<sup>c</sup>; Department of Pathology,<sup>e</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; and Department of Dermatology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.<sup>d</sup>

Funding sources: None.

Conflicts of interest: None declared.

Accepted for publication May 15, 2011.

Reprint requests: Isabel Colmenero, MD, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Av. Menéndez Pelayo, 65. 28009-Madrid, España. E-mail: isabelcolmenero@gmail.com.

Published online August 8, 2011.

0190-9622/\$36.00

© 2011 by the American Academy of Dermatology, Inc.

doi:10.1016/j.jaad.2011.05.019

main cause for the targetoid appearance.<sup>4,5</sup> Histopathologically, HH varies with the age of the lesion. In early stages, the center is composed of dilated, irregular, thin-walled, telangiectatic vascular spaces in the papillary dermis with papillations lined by prominent endothelial cells. In contrast, deeper and peripheral areas show irregular, thin-walled, slit-shaped vascular channels dissecting between dermal collagen bundles. Hemosiderin deposits, extravasated erythrocytes, and a mononuclear inflammatory infiltrate are frequent findings. Late-stage lesions show collapsed vascular lumina, fibrosis, and abundant hemosiderin.<sup>6</sup>

In this study, we studied 52 cases by immunohistochemistry (IHC) with Wilms tumor 1 (WT1) to assess the neoplastic or malformative nature of HH. In addition, 10 cases were analyzed with the lymphatic endothelial cell marker D2-40, and Ki-67 as proliferation marker. HH showed a lymphatic line of differentiation and negative WT1 stain, which leads us to conclude that HH should be better considered as a lymphatic malformation rather than as a true neoplasm or hemangioma.

#### METHODS

A retrospective review of the histopathology files of Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor, Friedrichshafen, Germany, identified 52 patients with the diagnosis of HH. A HH diagnosis was based on clinical presentation, histopathology, and immunohistochemical analysis.

#### Immunohistochemical analysis

The 4- $\mu$ m sections of HH paraffin-embedded blocks were stained for WT1 protein (6F-H2, FLEX, Dako, Glostrup, Denmark), D2-40 (FLEX, Dako), Ki-67 (MIB-1, FLEX, Dako), and human herpesvirus 8 (HHV-8) latent nuclear antigen (13B10, 1:30, Novocastra, England, United Kingdom).

Slides were pretreated using an automatic system of heat-induced antigen retrieval (PT link, Dako). A high pH antigen retrieval solution was used for WT1, D2-40, and Ki-67-stained slides (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, high pH, Dako, Denmark) and a low pH solution was used for

HHV-8 latent nuclear antigen-stained slides (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, low pH, Dako). All sections were stained using a 2-step horseradish peroxidase-labeled polymer system conjugated with secondary antibodies (Envision FLEX, Dako). Hematoxylin was used as the counter stain. Negative and positive controls were performed for each one.

Immunoreactivities were scored blindly by two observers (I. C. and F. T.) as negative, focally positive, and positive.

#### RESULTS

##### Histopathology description (hematoxylin-eosin staining)

In all, 42 lesions were composed of dilated, irregular, thin-walled ectatic vascular spaces involving the papillary dermis (Fig 1, A). Narrower vascular structures were noted in deeper parts of the lesions. The other 10 lesions showed irregular, slitlike spaces, lined by endothelial

cells that dissected between dermal collagen bundles. In 45 cases, prominent endothelial cells lined superficial vessels (Fig 1, B). An associated lymphocytic infiltrate was evident in 40 cases. Plasma cells were also present in some cases. The infiltrate was mainly interstitial, surrounding the vessels in the lesion. Variable amounts of hemosiderin and extravasated red blood cells were present between the dermal vascular channels in 36 lesions. The promontory sign was observed in 12 cases.

#### Immunohistochemistry

Table I summarizes the results of the immunohistochemical stain for WT1, D2-40, Ki-67, and HHV-8 latent nuclear antigen.

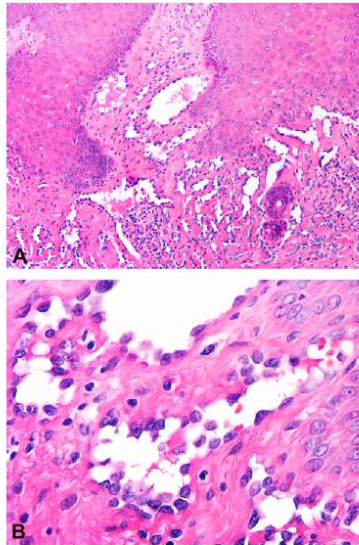
All 52 cases were tested for WT1. None of them showed cytoplasmic immunoreactivity for WT1 protein (Fig 2). Cytoplasmic positivity was observed in the endothelia of normal background vessels surrounding all the lesions, and in thrombi and erector pili muscles, all of which served as a positive internal control.

In 10 cases, IHC stain for the lymphatic endothelial marker D2-40 was carried out. D2-40 was diffuse and strongly positive in 8 cases (Fig 3) whereas it was focally expressed in the endothelia of the other two

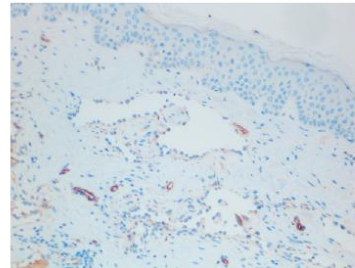
#### CAPSULE SUMMARY

- Hobnail hemangioma is classified as a benign vascular tumor, although it is not well understood whether this lesion differentiates toward blood or lymphatic endothelial cells. Most of the performed immunohistochemical studies support a lymphatic line of differentiation.
- We investigate Wilms tumor 1, D2-40, Ki-67, and HHV-8 latent nuclear antigen immunoprofile.
- On the basis of the Wilms tumor 1 negativity and D2-40 positivity, we believe that hobnail hemangioma is better considered as a lymphatic malformation rather than a lymphatic neoplasm.

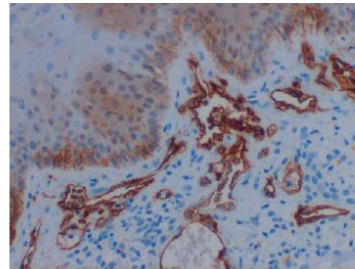




**Fig 1.** A, Dilated, irregular, thin-walled vascular spaces in papillary dermis lined by hobnail cells. B, High power shows detail of hobnail cells. (A and B, Hematoxylin-eosin stain; original magnifications: A,  $\times 100$ ; B,  $\times 400$ .)



**Fig 2.** Endothelial cells in hobnail hemangioma are negative for Wilms tumor 1 protein. Positivity was observed in normal endothelia surrounding lesion. (Original magnification:  $\times 40$ .)



**Fig 3.** Superficially located dilated vascular structures with endothelial cells showing positive stain for D2-40. (Original magnification:  $\times 200$ .)

**Table I.** Immunohistochemistry results

WT1 (N = 52)	D2-40 (N = 10)	Ki-67 (N = 10)	HHV-8 (N = 12)
52 Negativity	8 Positivity; 2 Focal positivity	10 Negativity	12 Negativity

HHV-8, Human herpesvirus 8; WT1, Wilms tumor 1.

cases. Endothelial cells labeled by D2-40 were shown to belong to the dilated vascular spaces on the papillary dermis, with morphologic similarities to superficial microcystic lymphatic malformations. The endothelial cells lining the collapsed vascular lumina associated with the presence of abundant hemosiderin also stained with D2-40. These 10 cases were also investigated for the proliferation cell marker Ki-67 and all of them produced negative findings. In 12 cases composed of irregular, slitlike spaces and promontory sign HHV-8 IAN was negative.

**DISCUSSION**

It has been previously suggested that HH may show a lymphatic endothelial cell line of differentiation. In a series of 28 cases of HH,<sup>3</sup> all lesions showed positive staining of endothelial cells for CD31, whereas only 3 of 28 cases were positive

for CD34. In addition, 4 of 8 cases stained positively for the vascular endothelial growth factor receptor-3. Lesional endothelial cells were surrounded by an actin-positive ring of pericytes only in 7 of 27 tested cases. The same group of investigators reviewed retrospectively histologic and IHC features of vascular neoplasms with a hobnail cytomorphology, including HH, retiform hemangioendotheliomas, papillary intralymphatic angioendotheliomas, and benign lymphangiomatous papules after radiotherapy, and suggested that they all belonged to the spectrum of proliferations of lymphatic vessels.<sup>7</sup> The lymphatic endothelial cell marker D2-40 was strongly positive in 10 of 10 HHs studied by Franke et al,<sup>8</sup> whereas CD34 was negative in 4 and only focally/partially positive in 4 of 10. These results suggested a lymphatic differentiation for HH, further supported by the lack of actin-labeled pericytes. The authors concluded that HHs were true lymphangiomatous. In our study, a positive stain for D2-40 in all 10 cases analyzed confirmed these results, thus adding further support to the lymphatic differentiation for HH.<sup>9</sup>

The WT1 gene is a tumor suppressor gene involved in the development of Wilms tumor. WT1 protein has been proven to be involved in angiogenesis.<sup>9</sup> Angioblasts are differentiated into bone-marrow stem cells, which are characterized by the constitutive expression of the c-KIT and WT1 genes.<sup>10</sup> It has been discovered that the expression of WT1 is maintained throughout the differentiation of the various bone-marrow stem cells into endothelial cells.<sup>11</sup> IHC stain with WT1 has been demonstrated to be very useful for the discrimination between vascular neoplasms and malformations, the former showing cytoplasmic positive stain for WT1, whereas the latter were negative for this marker.<sup>12,13</sup> In our experience with 50 cases of capillary, venous, and lymphatic malformations tested for WT1 stain, none of them showed positive cytoplasmic stain with WT1, whereas in 117 different vascular neoplasms, including tumors of lymphatic origin such as tufted angioma and kaposiform hemangioendothelioma, a positive cytoplasmic stain for WT1 was observed.<sup>14</sup> Interestingly, all 52 HH tested in the current study were entirely negative for WT1 immunostaining, thus exhibiting an immunophenotype similar to that of vascular malformations, and different from vascular neoplasms. Furthermore, the proliferation cell marker Ki-67 was negative in all 10 tested cases in the current study also supporting the malformative nature of HH.

Our results indicate that HH appears to have a similar morphology to the superficial microcystic cutaneous lymphatic malformations, showing features such as small, irregular channels dissecting between dermal collagen, prominent but inactive endothelia, and lymphocytic infiltrates. We therefore conclude that HH should be included within the spectrum of cutaneous lymphatic malformations. Although its exact histogenesis remains unknown, HH might be a small cutaneous lymphatic malformation present at birth that becomes visible only later during childhood or adult life. Red blood cell extravasation and hemosiderin deposits are most likely secondary to trauma or other triggers, thus making the lesion clinically apparent.

How blood reaches the lymphatic channels remains unknown. One possible explanation could be the persistence of communications between the vascular and lymphatic systems; in this way, it is known that during embryo development, lymphatics originate from postcapillary venules.<sup>15,16</sup> A retrograde blood influx from the vascular bed into abnormal lymphatics would explain the presence of blood within the lymphatic vessels. The fenestrated lymphatic endothelial walls would favor blood

leakage into the surrounding dermis and subsequent hemosiderin deposition.

In conclusion, we think that the term “hobnail hemangioma” is a misnomer because HH is not a neoplastic lesion and is not derived from blood vessels. Instead, it represents a superficial lymphatic malformation with tendency to form hemosiderin deposits from extravasated erythrocytes. Thus, we think the term “superficial hemosiderotic lymphatic malformation” could be a better denomination for this lesion.

#### REFERENCES

1. Santa Cruz DJ, Aronberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:550-8.
2. Guillou L, Calonje E, Speight P, Rosai J, Fletcher CD. Hobnail hemangioma: a pseudomalignant vascular lesion with a reappraisal of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:97-105.
3. Mentzel T, Partanen TA, Kutzner H. Hobnail hemangioma (targetoid hemosiderotic hemangioma): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 62 cases. *J Cutan Pathol* 1999;26:279-86.
4. Christenson LJ, Stone MS. Trauma-induced simulator of targetoid hemosiderotic hemangioma. *Am J Dermatopathol* 2001;23:221-3.
5. Carlson JA, Daulat S, Goodheart HP. Targetoid hemosiderotic hemangioma—a dynamic vascular tumor: report of 3 cases with episodic and cyclic changes and comparison with solitary angiokeratomas. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:215-24.
6. Requena L, Sangua OP. Cutaneous vascular proliferations, part II: hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:887-920.
7. Mentzel T, Kutzner H. Tumors of the lymphatic vessel of the skin and soft tissue. *Pathologe* 2002;23:118-27.
8. Franke FE, Steger K, Marks A, Kutzner H, Mentzel T. Hobnail hemangiomas (targetoid hemosiderotic hemangiomas) are true lymphangiomas. *J Cutan Pathol* 2004;31:362-7.
9. Moore MAS. Putting the neo into neoangiogenesis. *J Clin Invest* 2002;109:313-5.
10. Rafii S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B. Vascular and hematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer* 2002;2:826-35.
11. Ellisen LW, Carlesso N, Cheng T, Scadden DT, Haber DA. The Wilms tumor suppressor WT1 directs stage-specific quiescence and differentiation of human hematopoietic progenitor cells. *EMBO J* 2001;20:1897-909.
12. Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW, North P, Cohen C, Kozakewich HP, et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol* 2005;141:1297-300.
13. Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, Kokta V. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1052-7.
14. Trindade F, Tellechea O, Torrel A, Requena L, Colmenero I. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol* 2011;33:569-72.
15. Sabin FR. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat* 1902;1:367-91.
16. Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosfeld G, Gunn MD, et al. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J* 2002;21:1505-13.

## Microvenular Hemangioma—An Immunohistochemical Study of 9 Cases

Felicidade Trindade, MD,\* Heinz Kutzner,† Luis Requena,‡ Óscar Tellechea,§ and Isabel Colmenero, MD¶

**Abstract:** Microvenular hemangioma (MH) is a rare benign acquired vascular neoplasm, which can be clinically and histologically misdiagnosed with other vascular lesions. Immunohistochemistry studies in MH are lacking. The aim of this study is to investigate the immunoprofile of MH and gain further insight in its histogenesis. We evaluated 9 cases of MH. Immunohistochemical expression of WT1, GLUT-1, and D2-40 was performed in all cases. All 9 MHs resulted completely positive for WT1 immunostaining. Immunohistochemistry performed in all 9 MH cases showed negative staining for GLUT-1 and D2-40. We added further support to the importance of WT1 as a useful tool in the diagnosis of vascular neoplasms. D2-40 negativity in all tested lesions implied that MH does not exhibit a lymphatic differentiation. GLUT-1, which is characteristically positive in infantile hemangioma and verrucous hemangioma, showed to be negative in MHs.

**Key Words:** microvenular hemangioma, Wilms tumor 1, D2-40, GLUT-1, vascular neoplasms

(*Am J Dermatopathol* 2012;34:810–812)

### INTRODUCTION

The diagnosis of vascular anomalies can be a challenge for the pathologist, and hence, vascular lesions can be misdiagnosed at times, leading to improper management and therapy.<sup>1</sup> Microvenular hemangioma (MH) is an acquired benign type of hemangioma that clinically appears as a slowly enlarging, purple-to-red, dome-shaped papule or nodule.<sup>2,3</sup> It is usually located on the extremities, particularly the forearms, of young to middle-aged adults.<sup>3</sup>

We studied 9 cases of MH by immunohistochemistry (IHC) with WT1, GLUT-1, and D2-40 markers, to gain further insight in its histogenesis.

From the \*Department of Dermatology, Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Lisbon, Portugal; †Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor, Friedrichshafen, Germany; ‡Department of Dermatology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; §Department of Dermatology, Hospital Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; and ¶Department of Pathology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain.

The authors declare no conflicts of interests.

Reprints: Isabel Colmenero, MD, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Av. Menéndez Pelayo, 65, 28009 Madrid, España (e-mail: isabelcolmenero@gmail.com).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

### MATERIALS AND METHODS

A retrospective review of the histopathology files of the Dermatopathology Laboratory of Friedrichshafen (Germany) identified 9 patients with the diagnosis of MH. MH diagnosis was based on clinical presentation, histopathology, and immunohistochemical analysis.

### Immunohistochemical Analysis

Sections (4 μm) of HH paraffin-embedded blocks were stained for WT1 protein (6F-H2, FLEX; Dako, Denmark), D2-40 (D2-40, FLEX; Dako) and GLUT-1 (1/45, NeoMarkers). Slides were pretreated using an automatic system of heat induced antigen retrieval (PT link; Dako). A high pH antigen retrieval solution was employed for WT1, GLUT-1 and D2-40 (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, High pH, Dako Link; Dako). All sections were stained using a 2-step horseradish peroxidase-labeled polymer system conjugated with secondary antibodies (Envision FLEX; Dako). Hematoxylin was used as the counterstain. Negative and positive controls were performed for each one.

Immunoreactivities were scored blindly by 2 observers (I.C. and F.T.) as negative (less than 25% of positive endothelial cells), focally positive (between 25% and 50% of positive endothelial cells), and strongly positive (more than 50% of positive endothelial cells).

### RESULTS

#### Histopathology Description (Hematoxylin and Eosin Staining)

All 9 lesions composed of proliferation of poorly defined, irregularly branched, small, thin-walled blood vessels involving the papillary and reticular dermis (Fig. 1). The lumina were inconspicuous and collapsed with only a few erythrocytes. The endothelial cells were normal to plump, with no atypia. A certain degree of sclerosis between the vessels was observed. Inflammation was absent in most cases although some lymphocytes were seen.

#### Immunohistochemistry

In all 9 cases tested for WT1, strong cytoplasmic immunoreactivity for WT1 protein was demonstrated (Fig. 2). Cytoplasmic positivity was also observed in the endothelia of normal background vessels surrounding all the lesions, as well as in thrombi and erector pili muscles, all of which served as a positive internal control. All cases were also

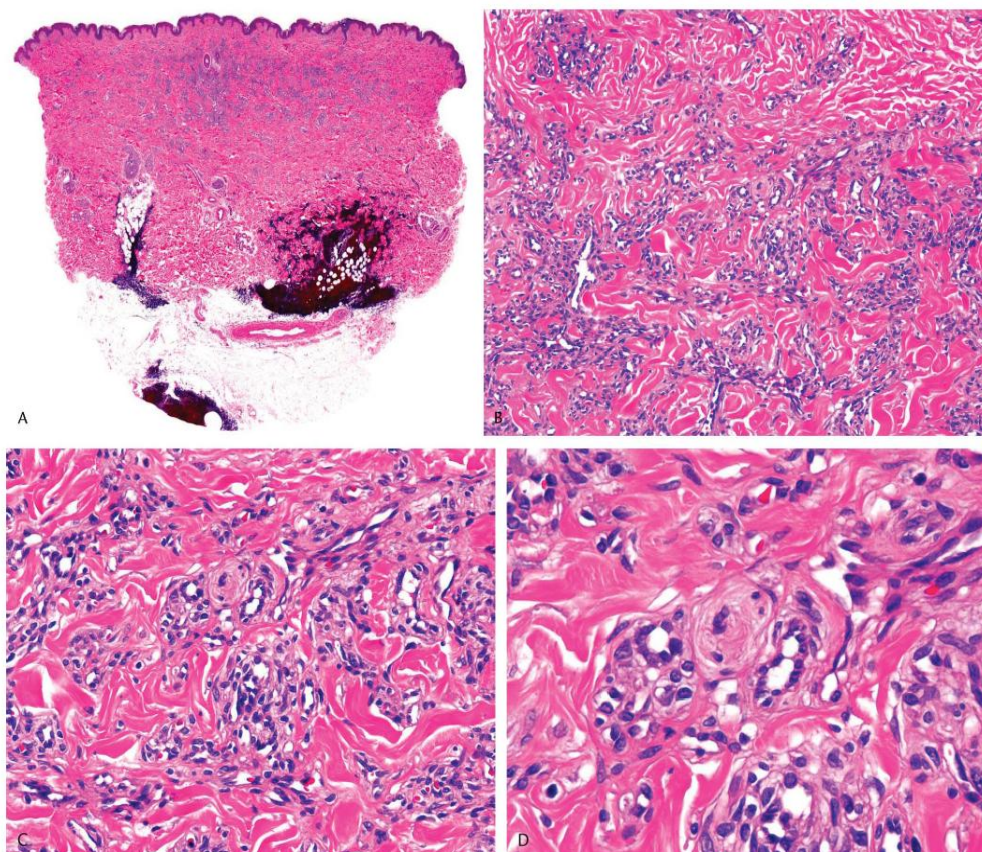


FIGURE 1. A, MH (hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 10$ ). B, Proliferation of irregularly branched, round-to-oval, thin-walled blood vessels lined by a single layer of endothelial cells involving the dermis (hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 100$ ). C, A variable degree of dermal sclerosis is present (hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 200$ ). D, The lumina were inconspicuous and collapsed with only a few erythrocytes (hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 400$ ).

stained for GLUT-1, and all of them resulted negative for this marker.

IHC stain for the lymphatic endothelial marker D2-40 was carried out in 9 cases. D2-40 was negative in all of them. A few endothelial cells that stained with D2-40 corresponded to preexisting surrounding normal lymphatic vessels.

### DISCUSSION

We have observed a constant IHC profile in 9 cases of MH, consisting of positive stain with WT1 and negative stain with D2-40 and GLUT-1. Previous immunohistochemical studies in MH have demonstrated that proliferating cells expressed immunoreactivity for factor VIII-related antigen, *Ulex europaeus* I, CD34, and CD31,<sup>2-4</sup> confirming their endothelial nature. Immunostaining for smooth muscle actin also evidenced a ring of pericytes around the proliferating

capillaries and venules<sup>1,5</sup> but these immunohistochemical studies did not discern between the neoplastic or malformative nature of the lesion and its blood or lymphatic endothelial line of differentiation. The expression of podoplanin in 3 cases of MH using D2-40 antibody has been previously studied. No expression was seen in the neoplasm, whereas the surrounding normal dermal lymphatics were clearly immunostained.<sup>6</sup> This was of a greater importance in the past, when the antibody against human herpes virus 8 (HHV-8) was not available, because MH could be misdiagnosed as Kaposi sarcoma.<sup>7</sup> In our study, a negative stain for D2-40 in all 9 cases analyzed confirmed these results, thus ruling out a lymphatic differentiation for MH.

The Wilms tumor 1 (WT1) gene is a tumor suppressor gene involved in the development of Wilms tumor. WT1 protein is definitely involved in angiogenesis.<sup>8-10</sup> IHC stain with WT1 has been demonstrated to be very useful for the

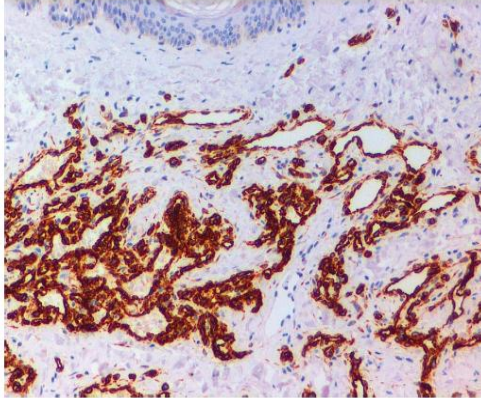


FIGURE 2. Endothelial cells in MH are positive for WT1 protein (WT1, original magnification  $\times 40$ ).

discrimination between vascular neoplasms and malformations, the former showing cytoplasmic positive stain for WT1, whereas the latter are negative for this marker.<sup>11,12</sup> In our experience with 50 cases of capillary, venous, and lymphatic malformations tested for WT1 stain, none of them showed positive cytoplasmic stain with WT1, whereas in 117 different vascular neoplasms, a positive cytoplasmic stain for WT1 was constantly observed.<sup>13</sup> In the present study, all 9 MHs tested resulted entirely positive for WT1 immunostaining, thus exhibiting the same immunophenotype observed in other vascular neoplasms.

GLUT-1 protein, a glucose transport protein expressed in the endothelia of the placenta and other tissues involved in molecular interchanges, is highly specific of infantile hemangiomas.<sup>14</sup> In our experience with 117 vascular neoplasms, GLUT-1 expression was positive in all infantile hemangioma endothelial cells. Verrucous hemangioma vessels also expressed GLUT-1 in 7 of 7 lesions. All other infantile vascular neoplasms and malformations studied were negative. In the present study, no expression of GLUT-1 was observed in MH.

In conclusion, for the first time, we have used GLUT-1 and WT1 markers for the immunohistochemical study of MH. A WT1-positive stain supports the classification of MH as a vascular neoplasm. We stress the importance of WT-1 as a useful tool in the diagnosis of vascular neoplasms. With the D2-40 negativity in all tested lesions, MH did not exhibit a lymphatic differentiation. The GLUT-1 marker was completely negative in MH.

#### REFERENCES

- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol*. 1997;13:375-423.
- Aloi F, Tomasini C, Pippione M. Microvenular hemangioma. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:534-538.
- Hunt SJ, Santa Cruz DJ, Barr RJ. Microvenular hemangioma. *J Cutan Pathol*. 1991;18:235-240.
- Kim YC, Park HJ, Cinn YW. Microvenular hemangioma. *Dermatology*. 2003;206:161-164.
- Horn MS, Stern JB. Small red nodule on the leg of a young woman. Microvenular hemangioma. *Arch Dermatol*. 1995;131:483-484.
- Fernandez-Flores A. Lack of expression of podoplanin by microvenular hemangioma. *Pathol Res Pract*. 2008;204:817-821.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:887-920.
- Moore MAS. Putting the neo into neoangiogenesis. *J Clin Invest*. 2002;109:313-315.
- Rafii S, Lyden D, Benezra R, et al. Vascular and hematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer*. 2002;2:826-835.
- Ellisen LW, Carlesso N, Cheng T, et al. The Wilms tumor suppressor WT1 directs stage-specific quiescence and differentiation of human hematopoietic progenitor cells. *EMBO J*. 2001;20:1897-1909.
- Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW, et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol*. 2005;141:1297-1300.
- Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, et al. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:1052-1057.
- Trindade F, Tellechea O, Torrelo A, et al. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:569-572.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31:11-22.

*J Cutan Pathol* 2013; 40: 472–476  
doi: 10.1111/cup.12123  
John Wiley & Sons. Printed in Singapore



Continuing Medical Education Article  
Visit [www.asdp.org/cme](http://www.asdp.org/cme) to learn more.

© 2013 John Wiley & Sons A/S.  
Published by Blackwell Publishing Ltd

Journal of  
Cutaneous Pathology

## An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas

**Background:** According to the International Society for the study of vascular Anomalies, vascular anomalies are classified as vascular neoplasms and vascular malformations. In some vascular lesions, categorization as a neoplasm or malformation has not been established with confidence so far. In order to further clarify the nosology of verrucous hemangioma, we studied 13 cases.

**Objective:** To analyze immunohistochemical characteristics of verrucous hemangiomas in order to gain further insight in its histogenesis.

**Methods:** We carried out a retrospective review. Immunohistochemical expression for Wilms tumor 1 (WT1), Glut-1 and D2-40 was performed in 13 cases.

**Results:** Immunohistochemistry performed with Glut-1 and WT1 showed positive staining in all lesions. All verrucous hemangiomas lacked D2-40 immunostaining.

**Conclusions:** This is the first report in the literature investigating WT1 in verrucous hemangioma in order to further clarify the nosology of this vascular anomaly. Despite the clinical features of verrucous hemangioma, which are similar to those seen in vascular malformations, verrucous hemangioma exhibited an immunoprofile similar to vascular neoplasms, according to WT1 and Glut-1 positivity.

**Keywords:** D2-40, Glut-1, vascular malformation, verrucous hemangioma, WT-1

Trindade F, Torrelo A, Requena L, Tellechea Ó, 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; 40: 472–476. © 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by Blackwell Publishing Ltd

Felicidade Trindade<sup>1</sup>, Antonio Torrelo<sup>2</sup>, Luis Requena<sup>3</sup>, Óscar Tellechea<sup>4</sup>, Jesus Del Pozo<sup>5</sup>, Felipe Sacristán<sup>6</sup>, Altea Esteve-Martínez<sup>6</sup>, Blanca de Unamuno<sup>6</sup>, Victor Alegre de Miquel<sup>6</sup> and Isabel Colmenero<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Lisbon, Portugal,

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain ,

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain ,

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Hospital Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal,

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Coruña, Spain,

<sup>6</sup>Department of Dermatology, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain, and

<sup>7</sup>Department of Pathology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain

Isabel Colmenero, MD,  
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Av. Menéndez Pelayo, Madrid, Spain  
Tel: +34 91 5035900  
Fax: +34 915744669  
e-mail: [isabelcolmenero@gmail.com](mailto:isabelcolmenero@gmail.com)

Accepted for publication January 25, 2013

The International Society for the Study of Vascular Anomalies classifies vascular anomalies under two main groups: vascular neoplasms and vascular malformations.<sup>1</sup> Although this classification appears straightforward, in some disorders the boundaries between neoplasm and malformation are not clear, and some malformations may exhibit a proliferating phase whereas some neoplasms may remain unchanged. Furthermore, in some other disorders to date, their neoplastic or malformative nature has not been established with confidence.<sup>2</sup>

The term verrucous hemangioma refers to vascular lesions consisting of a dermal and subcutaneous vascular component associated with an overlying verrucous surface. Histopathologically, verrucous hemangiomas show an epidermis with compact hyperkeratosis, papillomatosis and irregular acanthosis overlying dilated capillaries that involve the papillary dermis, the deep dermis and subcutaneous tissue in some instances.<sup>3</sup> This group of vascular lesions can be clinically confused with angiokeratomas. In this latter situation, the

absence of a deep vascular component makes a histopathologic diagnosis more straightforward.

In order to further clarify the nosology of verrucous hemangioma, we studied 13 cases with the immunohistochemical markers Wilms tumor 1 (WT1), Glut-1 and D2-40, and on the basis of the results we conclude that verrucous hemangioma is mostly a vascular neoplasm.

**Materials and methods**

We carried out a retrospective review of the histopathology files of the Hospital Universitario Niño Jesús in Madrid, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña and Consorcio Hospital General de Valencia in search for verrucous hemangiomas. We excluded all cases lacking a deep vascular component, and thus we disregarded cases of angiokeratoma. A previous diagnosis of verrucous hemangioma had been made in 13 cases. The clinical presentation and histopathology of these 13 cases were reviewed. All lesions showed compact hyperkeratosis, papillomatosis and irregular acanthosis overlying dilated capillaries that involved the papillary and reticular dermis and, in some instances, also the subcutaneous tissue.

**Immunohistochemical studies**

Four micrometer sections of verrucous hemangioma paraffin-embedded blocks were stained for WT1 protein (6F-H2, FLEX, Dako, Glostrup, Denmark), Glut-1 (1/50, LabVision, Fremont, CA, USA) and D2-40 (D2-40, FLEX, Dako). Slides were pretreated using an automatic system of heat-induced antigen retrieval (PT link, Dako). A high

**Verrucous hemangioma immunohistochemistry**



Fig. 1. The clinical presentation of verrucous hemangioma.

pH antigen retrieval solution was employed for WT1, Glut-1 and D2-40-stained slides (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, High pH, Dako Link). All sections were stained using a two-step horseradish peroxidase-labeled polymer system conjugated with secondary antibodies (Envision FLEX, Dako). Hematoxylin was used as the counter stain. Negative and positive controls were performed for each one. Immunoreactivity was scored blindly by two observers (I.C. and F.T.) as negative, focally positive and positive.

**Results**

**Clinical features**

Patients were between 3 and 86 years of age. The median age was 24 years. In all patients, the lesions were congenital or occurred near the time of birth. Eight patients were male and five were female.

Physical examination revealed a group of well-circumscribed blue-red, hyperkeratotic linear

Table 1. The histopathologic results

	Hyperkeratotic epidermis	Papillomatosis	Irregular acanthosis	Abnormal vessels (dermis)	Abnormal vessels (to subcutaneous tissue)	Multilamellar basement membrane	Hemosiderin	Inflammatory cells	Purulent/hemorrhagic crust
Case 1	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Case 2	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Case 3	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Case 4	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Case 5	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Case 6	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Case 7	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Case 8	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Case 9	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Case 10	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Case 11	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Case 12	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Case 13	+	+	+	+	+	+	-	+	+

Trindade et al.

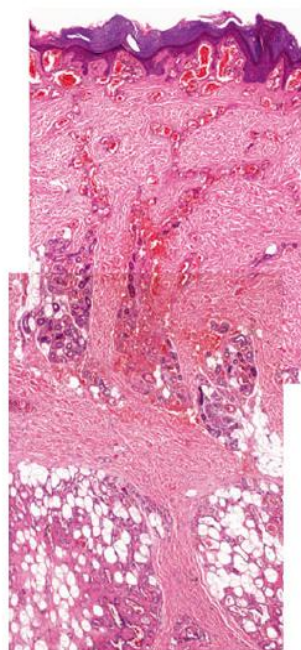


Fig. 2. Composition of two pictures showing superficial and profound infiltration. Hyperkeratosis, parakeratosis, papillomatosis and papillary-dilated vessels. Thin-walled, dilated blood-filled spaces, organized in lobular pattern (hematoxylin and eosin, original magnification  $\times 40$ ).

plaques with vascular appearance (Fig. 1) ranging in size from 2.5 to 20 cm in diameter. Most of the lesions were located on the lower extremities (N = 10), upper extremities (N = 2) and trunk (N = 1).

#### Histopathologic findings

Table 1 summarizes the results of the histopathological aspects of our patients with verrucous hemangiomas. All lesions showed a verruciform pattern with hyperkeratosis, papillomatosis and irregular acanthosis (Fig. 2). Hyperkeratosis was moderate to marked, and in some cases a patchy parakeratosis over the epidermal crests was observed. Purulent or hemorrhagic crusts were found in the keratinous layer in all lesions.

The superficial dermis showed multiple, thin-walled, dilated blood-filled spaces, organized in a diffuse pattern in eight cases and lobular pattern in five cases. Inflammatory cells and fibrosis were present in the upper and deep dermis. Occasional intravascular thrombi were also identified. The subcutaneous fat was involved by dilated capillaries in all cases of verrucous hemangioma. Thick-walled

Table 2. The results of the immunohistochemical stain for WT1, Glut-1 and D2-40

	WT1	Glut-1	D2-40
Case 1	+	+	-
Case 2	+	+	+ (superficial vessels)
Case 3	+ (focal)	+	-
Case 4	+ (focal)	+	-
Case 5	+	+	-
Case 6	+	+	-
Case 7	+	+	-
Case 8	+	+	-
Case 9	+	+	-
Case 10	+	+	-
Case 11	+ (focal)	+	-
Case 12	+	+	-
Case 13	+	+ (focal)	-

WT1, Wilms tumor 1.

round vessels surrounded by a multilayered basement membrane, closely resembling the vessels of infantile hemangioma in its involutive phase, were identified in eight cases.

#### Immunohistochemical findings

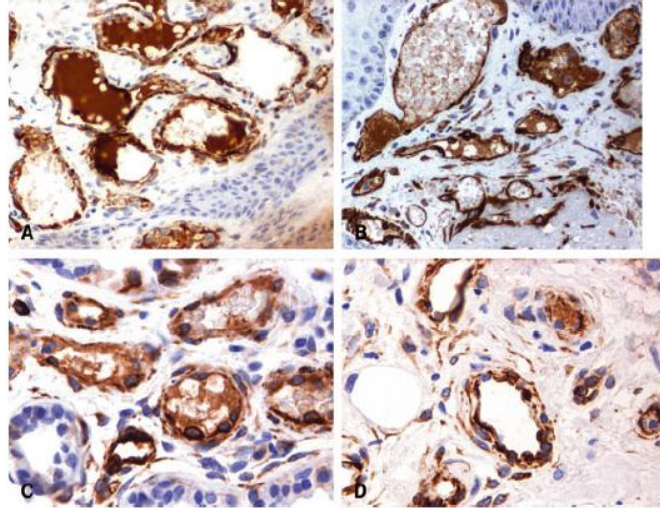
Table 2 summarizes the results of the immunohistochemical stains for WT1, Glut-1 and D2-40. All lesions showed cytoplasmic immunoreactivity for WT1 protein within endothelial cells lining the lesional vascular structures. In 10 cases of verrucous hemangioma, the positivity was diffuse and strong (Fig. 3A-D). In the remaining cases (N = 3) WT1 was focally expressed. Cytoplasmic positivity was also observed in the endothelia of normal background vessels surrounding all the lesions, as well as in thrombi and erector pili muscles, all of which served as a positive internal control. Glut-1 was positive in 12 cases diagnosed as verrucous hemangioma and focally expressed in one case (Fig. 4A-D). Verrucous hemangiomas were also investigated for D2-40 expression, and all cases were negative. In one case, D2-40 stained superficial lymphatic vessels, which could be related to coincidental lymphangiectasia. The deep component of this lesion lacked expression of D2-40.

#### Discussion

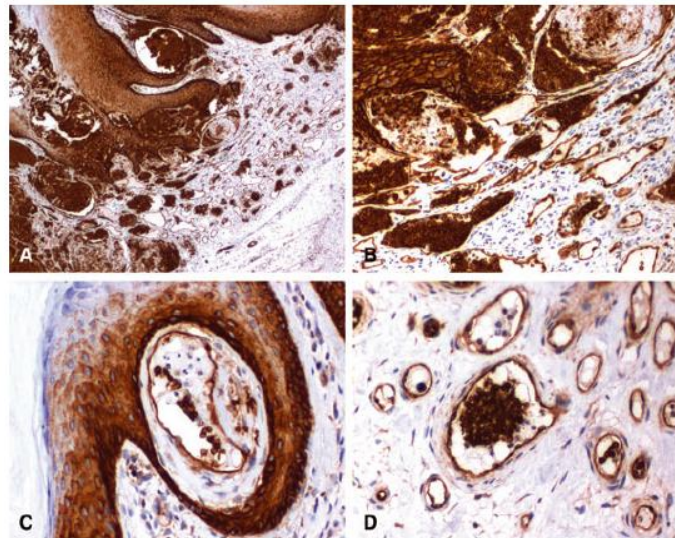
We have observed a constant immunohistochemical profile in 13 cases of verrucous hemangioma, consisting of positivity with WT1 and Glut-1 and a lack of expression of D2-40. In this study, all verrucous hemangiomas were congenital or identified during the first days of life, exhibited a proportional growth without regression and were located mainly on



**Verrucous hemangioma immunohistochemistry**



*Fig. 3.* Immunohistochemistry with Wilms tumor 1 (WT1). (A, B, C and D) Cytoplasmic positive stain with WT1 (WT1, original magnification,  $\times 100$ ,  $\times 100$ ,  $\times 100$  and  $\times 100$ ).



*Fig. 4.* Immunohistochemistry with Glut-1. (A, B, C and D) Glut-1 resulted to be positive in the lesional vessels (Glut-1, original magnification  $\times 40$ ,  $\times 60$ ,  $\times 100$  and  $\times 100$ ).

the limbs. Clinically, verrucous hemangiomas were composed of well-circumscribed hyperkeratotic linear vascular plaques (Fig. 1), with ranging sizes, but all of them larger than 2.5 cm in diameter.

Verrucous hemangioma is present at birth, has a proportionate growth according to its anatomic

location, and shows an absence of regression, all of which are features of a vascular malformation. Imperial and Helwig studied 21 patients with verrucous hemangioma and considered these lesions as variants of capillary malformations that secondarily develop reactive epidermal acanthosis,

**Trindade et al.**

hyperkeratosis and parakeratosis.<sup>4</sup> Other authors have classified this lesion as a vascular malformation as well.<sup>5-10</sup>

It was previously suggested by Tennant et al.<sup>2</sup> that no conclusion seemed possible as to whether verrucous hemangioma is a malformation or an indolent neoplasm, although clinical evidence favored the former. These authors studied 11 verrucous hemangiomas, and their immunohistochemical investigations showed that the lesional vessels showed focal endothelial immunoreactivity for Glut-1 in 7/11 specimens and low level MIB-1 proliferative index in 8/11 specimens. Staining with D2-40 was negative in the endothelium of the abnormal vessels. Later on, Clairwood et al.<sup>11</sup> analyzed two cases of verrucous hemangioma and they found that immunostains for Glut-1 diffusely highlighted many of the lesional vessels in the reticular dermis, but no immunostaining for either Prox1 or D2-40 was detected in the lesional vessels in both lesions. In our study, a positive stain for Glut-1 in all 13 cases of verrucous hemangioma and negative stain for D2-40 confirmed these results.

Glut-1 represents an immunohistochemical marker useful for the differentiation between infantile hemangioma and other vascular neoplasms (congenital hemangioma, tufted angioma, pyogenic granuloma and kaposiform hemangioendothelioma) being positive in the former and negative in the latter ones.<sup>12,13</sup> Glut-1 exhibits a negative staining in all vascular malformations. In our experience with 50 cases of capillary, venous, arteriovenous and lymphatic malformations tested for Glut-1 and

WT1 stains, all lesions resulted negative for both markers.<sup>14</sup> The Glut-1 positivity in the 13 cases of verrucous hemangioma here reported is difficult to explain because as far as we concern, no link has been established between infantile hemangiomas and verrucous hemangioma. Furthermore, thick-walled round vessels with multilayered basement membrane, reminding those of infantile hemangioma vessels in their regression phase, were identified in this study (N = 8).

Immunohistochemistry using WT1 has been proven to be very useful for the discrimination between vascular neoplasms and malformations, the former showing cytoplasmic positive stain for WT1, whereas the latter were negative for this marker.<sup>14-16</sup> In our experience with 50 cases of capillary, venous and lymphatic malformations tested for WT1 stain, none of them showed positive cytoplasmic stain, whereas in 117 different vascular neoplasms a positive cytoplasmic stain for WT1 was observed.<sup>14</sup> Interestingly, all verrucous hemangiomas in this study resulted positive for WT1 immunostaining, thus exhibiting an immunophenotype similar to vascular neoplasms.

In conclusion, this is the first report in the literature investigating WT1 in verrucous hemangioma in order to further clarify the nosology of this vascular anomaly. Despite the clinical features of verrucous hemangioma, which are similar to those seen in vascular malformations, verrucous hemangioma exhibited an immunoprofile similar to vascular neoplasms, according to WT1 and Glut-1 positivity.

**References**

- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375.
- Tennant LB, Mulliken JB, Perez-Atayde AR, Kozakewich HP. Verrucous hemangioma revisited. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 208.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 523.
- Imperial R, Helwig EB. Verrucous hemangioma. A clinicopathologic study of 21 cases. *Arch Dermatol* 1967; 96: 247.
- Mankani MH, Dufresne CR. Verrucous malformations: their presentation and management. *Ann Plast Surg* 2000; 45: 31.
- Wang G, Li C, Gao T. Verrucous hemangioma. *Int J Dermatol* 2004; 43: 745.
- Rupani AB, Madiwale CV, Vaideeswar P. Images in pathology: verrucous haemangioma. *J Postgrad Med* 2000; 46: 132.
- Calduch L, Ortega C, Navarro V, et al. Verrucous hemangioma: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000; 1: 213.
- Kaliyadan F, Dharmaratnam AD, Jayasree MG, Sreekanth G. Linear verrucous hemangioma. *Dermatol Online J* 2009; 15: 15.
- Jain VK, Aggarwal K, Jain S. Linear verrucous hemangioma on the leg. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 656.
- Clairwood MQ, Bruckner AL, Dadras SS. Verrucous hemangioma: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 740.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. Glut-1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 11.
- North PE, Waner M, James CA, et al. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1607.
- Trindade F, Tellechea O, Torredo A, et al. Wilms Tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol* 2011; 33: 569.
- Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW, et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1297.
- Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, et al. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 1052.

## **An immunohistochemical study of angiokeratomas of children (Am J Dermatopathol. In press)**

Trindade F<sup>1</sup>, Torrelo A<sup>2</sup>, Kutzner H<sup>3</sup>, Requena L<sup>4</sup>, Tellechea O<sup>5</sup>, Colmenero I<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Department of Dermatology, Lisbon, Portugal.

<sup>2</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Department of Dermatology, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>*Dermatohistopathologische Gemeinschaftslabor, Friedrichshafen, Germany.*

<sup>4</sup>Fundación Jiménez Díaz, Department of Dermatology, Madrid, Spain

<sup>5</sup>Hospital Universitário de Coimbra, Department of Dermatology, Coimbra, Portugal.

<sup>6</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Department of Pathology, Madrid, Spain.

The authors have not any conflict of interest to declare.  
No funding sources.

Number of words: 1874

Number of figures: 3

Number of tables: 1

Number of references: 20

Correspondence:

Isabel Colmenero M.D. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Av. Menéndez Pelayo, 65.  
28009-Madrid. España

T. +34 91 5035900 E-mail: isabelcolmenero@gmail.com

### **Abstract**

#### **Background:**

Angiokeratomas are vascular anomalies in which the clinical, histological and immunohistochemical characteristics are insufficient to determine whether the lesion is a vascular neoplasm or a vascular malformation, and their exact origin is also uncertain. In order to further clarify the nosology of angiokeratomas, we studied 14 cases.

#### **Objective:**

Analyze immunohistochemical characteristics of angiokeratomas in order to gain further insight in its histogenesis.

#### **Methods:**

We carried out a retrospective review of the histopathology files. Immunohistochemical expression for WT1, GLUT1, D2-40, Podoplanin, Prox-1 and ERG1 was performed in 14 cases.

#### **Results:**

None of the lesions showed cytoplasmic immunoreactivity for WT1. GLUT1 resulted to be negative in 13 cases. All 14 cases in our series showed some expression with at least one lymphatic marker. In 12 cases the positivity was diffuse and strong for ERG1.

#### **Conclusions:**

Angiokeratomas are complex lesions with difficult classification. Angiokeratomas in children are best considered vascular malformations, according to WT1 negative stain. The lymphatic component of angiokeratoma is demonstrated by positivity and/or focal expression for lymphatic markers (podoplanin and Prox-1); however, a blood capillary component within the malformation cannot be excluded.

#### **Key-words:**

Angiokeratoma, Wilms Tumor 1, GLUT1, D2-40, Podoplanin, Prox-1, ERG1, vascular neoplasms, vascular malformations.

## **INTRODUCTION**

According to the International Society for the study of vascular Anomalies (ISSVA), vascular anomalies are classified as either vascular neoplasms or vascular malformations.<sup>1</sup> An updated ISSVA classification of vascular anomalies includes angiokeratomas within the group of capillary malformations, but other authors consider angiokeratomas as a type of mixed capillary & lymphatic malformation.<sup>2</sup> Angiokeratomas are thus vascular anomalies in which the clinical, histological and immunohistochemical characteristics are insufficient to determine whether the lesion is a vascular neoplasm or a vascular malformation, and their exact origin is also uncertain.

Under the term angiokeratoma, a number of different conditions are referred to. They all share a similar clinical appearance, as small, pin-point to pea-sized, dark red papules, with a hyperkeratotic or scaly component. On histopathology, papillary dermal thin-walled dilated vessels are seen embedded within a hyperkeratotic and acanthotic epidermis.<sup>3</sup> Small and multiple pinpoint lesions named angiokeratoma corporis diffusum are a hallmark of Fabry's disease.<sup>4</sup> Small-sized angiokeratomas can also be seen in otherwise normal elderly individuals in the scrotum or vulva, the so-called Fordyce's angiokeratoma. Angiokeratoma of Mibelli is a likely familiar condition with multiple angiokeratomas usually associated with a pernicious predisposition.<sup>5</sup> In solitary papular angiokeratoma, identical lesions seem to have been triggered by trauma, and usually affect youngsters and adults. Finally, the so-called angiokeratoma circumscriptum or angiokeratoma circumscriptum naeviforme usually take the form of a large plaque with a segmental distribution; in some cases, a diagnosis of verrucous hemangioma is considered.<sup>3</sup> Lesions similar to angiokeratoma circumscriptum are a feature of Klippel-Trenaunay syndrome, which has led to some authors to suggest a mixed capillary and lymphatic origin for angiokeratomas.<sup>2</sup>

We present a study of 14 cases of angiokeratoma occurring in children, in which immunohistochemical stains revealed a lymphatic immunophenotype in all cases, along with a negative stain for WT1. These findings suggest that angiokeratomas in children are superficial lymphatic malformations.

## **MATERIALS AND METHODS**

We carried out a retrospective review of the histopathology files of the Hospital Universitario Niño Jesús in Madrid (Spain) in search for angiokeratomas. We excluded all cases with a deep vascular component, and thus we disregarded cases of verrucous hemangioma. A previous diagnosis of angiokeratoma had been made in 14 cases. All lesions showed compact hyperkeratosis, papillomatosis, and irregular acanthosis overlying dilated capillaries that involved mainly the papillary dermis and also the reticular dermis in some instances.

The clinical presentation and histopathology of all 14 cases was reviewed. The final diagnosis was based on clinical presentation, histopathology and immunohistochemical analysis.

### **Immunohistochemical studies**

4µm sections of VH paraffin-embedded blocks were stained for WT1 protein (6F-H2, FLEX, Dako, Glostrup, Denmark), GLUT1 (1/50, LabVision, California, USA), podoplanin (D2-40, FLEX, Dako, Glostrup), Prox-1 (1:200, Axxora, RELIAtech, Wolfenbüttel, Germany) and ERG1 (1:2000, DAKO, Glostrup, Denmark).

Slides were pre-treated using an automatic system of heat induced antigen retrieval (PT link, Dako). A high pH antigen retrieval solution was employed for WT1, GLUT1, D2-40, Podoplanin, Prox-1 and ERG1 stained slides (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, High pH, Dako Link, Glostrup, Denmark). All sections were stained using a 2-step horseradish peroxidase-labelled polymer system conjugated with secondary antibodies (Envision FLEX, Dako, Glostrup, Denmark). Hematoxylin was used as the counter stain. Negative and positive controls were performed for each one.

Immunoreactivities were scored blindly by two observers (I.C. and F.T.) as negative, focally positive and positive.

## **RESULTS**

### **Clinical studies**

Patients were between 2 months and 17 years of age at the time of excision. The median age was 7 years. In 2 patients the lesions were congenital. Physical examination revealed well-circumscribed, blue-red-black hyperkeratotic vascular papules or plaques (Fig. 1) ranging from 0,3 to 2,5 cm in diameter. In 13 of the patients lesions were solitary and in 1 multiple. 9 patients were male and 5 were female.

Most of the vascular lesions (N=9) were located on the lower extremities and upper extremities (N=3) as follows: thigh, 6 cases; leg, 2 cases; knee, 1 case; forearm, 2 cases; hand, 1 case. In 2 patients the lesions were located near the eyebrow and on the back.

### **Histopathologic findings**

Histopathologically, all lesions showed an epidermis with compact hyperkeratosis, papillomatosis, and irregular acanthosis overlying multiple thin-walled, dilated capillaries that involve the papillary and sometimes the reticular dermis (Fig. 2).

**Immunohistochemical findings**

Table 1 summarizes the results of the immunohistochemical stain for WT1, GLUT1, D2-40, Podoplanin, Prox-1 and ERG1.

None of the lesions showed cytoplasmic immunoreactivity for WT1 within the endothelial cells lining the dilated capillaries. Cytoplasmic positivity was observed with WT1 in the endothelia of normal background vessels surrounding all the lesions, as well as in thrombi and erector pili muscles, all of which served as a positive internal control. GLUT1 resulted to be negative in 13 cases and focally expressed in 1 case.

Regarding lymphatic IHC markers, D2-40 was diffusely and strongly positive in 4 cases and focally expressed in 7 cases. In the remaining 3 cases D2-40 showed negative staining. Seven cases showed positive staining with Prox-1. In 5 cases, Prox-1 was focally expressed and 2 cases showed negativity with Prox-1. Finally Podoplanin was diffuse and strongly positive in 3 cases, focally expressed in 9 cases and negative in 2 cases.

In 12 cases the positivity was diffuse and strong for ERG1 and 2 cases showed focal positivity.

**Table 1** summarizes the immunohistochemical results.

	<b>WT1</b>	<b>GLUT-1</b>	<b>D2-40</b>	<b>Prox1</b>	<b>Podoplanin</b>	<b>ERG1</b>
Case 1	-	-	+	+	+	+
Case 2	-	-	+ focal	+	+ focal	+
Case 3	-	+ focal	+ focal	+	+	+
Case 4	-	-	+ focal	+ focal	+ focal	+
Case 5	-	-	+ focal	+	+ focal	+
Case 6	-	-	+ focal	-	-	+
Case 7	-	-	+ focal	+ focal	+ focal	+ focal
Case 8	-	-	+ focal	+	+ focal	+
Case 9	-	-	-	+	-	+ focal
Case 10	-	-	-	+	+	+
Case 11	-	-	+	+ focal	+ focal	+
Case 12	-	-	+	-	+ focal	+
Case 13	-	-	+	+ focal	+ focal	+
Case 14	-	-	-	+ focal	+ focal	+



**Fig 1.** Clinical picture of angiokeratoma.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

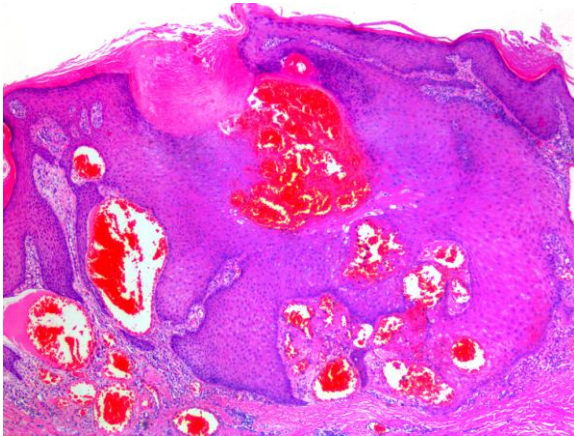


Fig. 2. Hyperkeratosis, parakeratosis, papillomatosis, papillary dilated vessels (HE, original magnification x40).

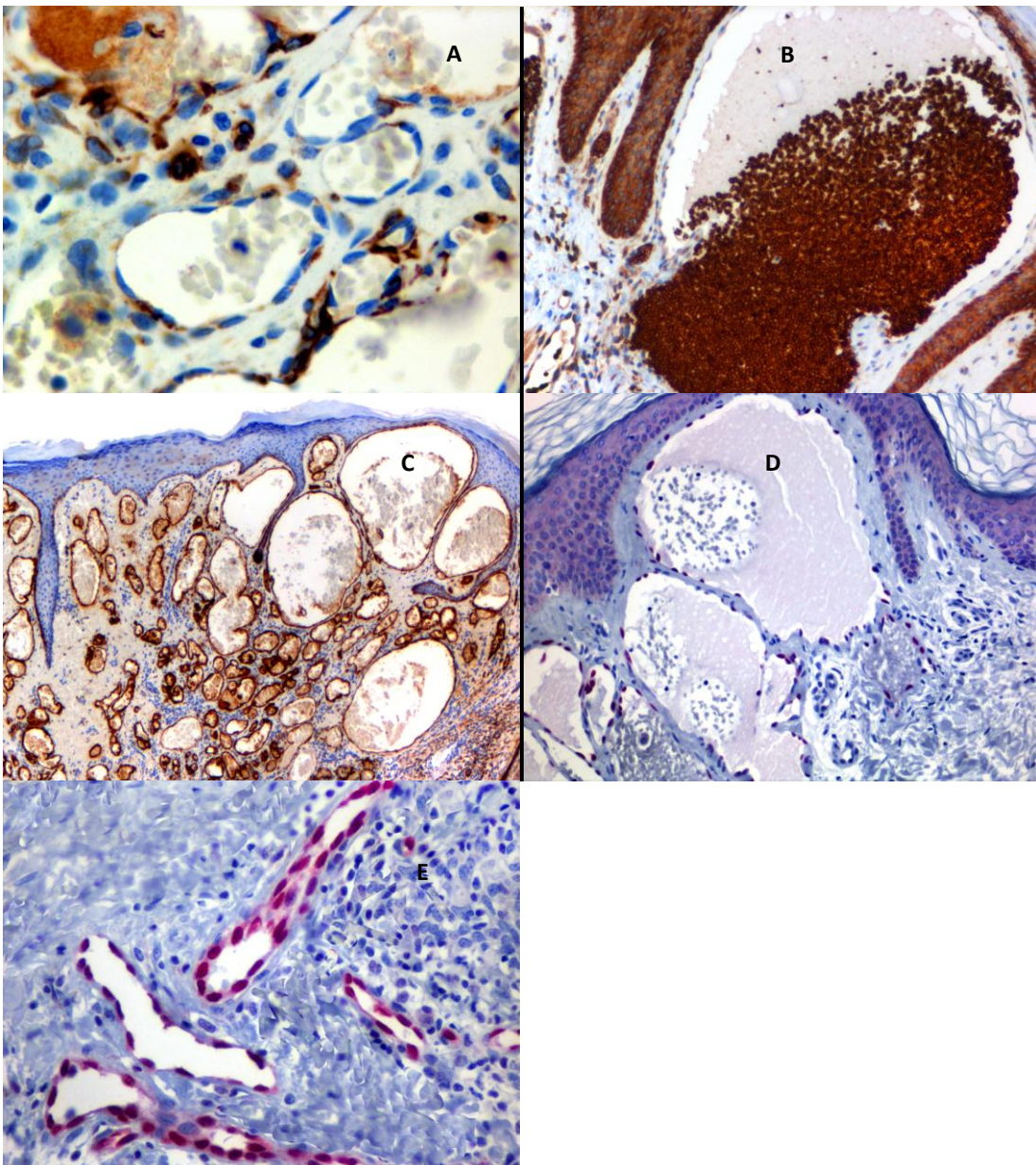


Fig. 3. Immunohistochemistry: A. Absence of cytoplasmic immunoreactivity for WT1 protein (WT1, original magnification x200). B. GLUT-1 resulted to be negative in the lesional vessels (GLUT1, original magnification x100). C. Immunoreactivity for D2-40 (D2-40, original magnification x40). D. Expression of Prox-1 in the endothelial vessels. (Prox-1, original magnification x60). E. Diffuse and strong positivity for Erg1 (Erg1, original magnification x100).

**DISCUSSION**

We have studied the clinical, histological and immunohistochemical features of 14 angiokeratomas diagnosed in children. Despite angiokeratomas biologic variation, ranging from very little clinical repercussion to widespread eruptions potentially fatal, general histology shows similarities. In the present study all lesions were composed of dilated thin walled blood vessels, lined by a layer of endothelial cells, in the papillary dermis and a variable degree of hyperkeratosis. The current consensus is that there are several types of angiokeratoma, separated into 5 types, different from each other by age of onset, location, clinical manifestation and cause. Imperial and Helwig proposed a classification based on their observation and survey of the literature: Angiokeratoma, Mibelli type; Angiokeratoma, Fordyce type; Angiokeratoma, Fabry type; Angiokeratoma circumscriptum and angiokeratoma, solitary or multiple.<sup>3</sup> In the present study, based on clinical information, angiokeratomas were classified as solitary (N=13) and multiple (N=1) without any association to systemic disease.

The origin of angiokeratomas has been debated. Imperial and Helwig considered the vascular dilatation in solitary and multiple angiokeratomas as telangiectasias rather than angioma or nevus.<sup>3</sup> Some authors suggested that angiokeratomas are examples of combined capillary and lymphatic malformations.<sup>2</sup> Other authors described "angiokeratoma circumscriptum" as a hyperkeratotic capillary-lymphatic malformation restricting the designation "angiokeratoma" to the acquired vascular lesions that result from ectatic dilatation of the preexisting vessels of the papillary dermis, accompanied by hyperkeratotic epidermis.<sup>7</sup> Moreover, dilated vascular spaces that typify angiokeratomas were described overlying deep vascular malformations.<sup>8</sup>

IHC stain with Wilms tumor 1 (WT1) has been demonstrated to be very useful for the discrimination between vascular neoplasms and malformations, the former showing cytoplasmic positive stain within proliferating endothelial cells for WT1, whereas the latter were negative for this marker.<sup>9-11</sup> In our experience with 50 cases of capillary, venous, and lymphatic malformations, none of them showed positivity with WT1.<sup>10</sup> Dhaybi et al<sup>11</sup> studied 30 cases of angiokeratomas/verrucous hemangioma and 29 resulted negative with WT1 stain, although the authors did not specify the exact number of each lesion. In our experience with 13 cases of verrucous hemangioma tested for WT1 stain, all of them showed positive or focal cytoplasmic stain with WT1. (in press) Interestingly, all angiokeratomas tested in the present study resulted entirely negative for WT1 immunostaining, thus exhibiting an immunophenotype similar to that of vascular malformations. In our opinion verrucous hemangiomas and angiokeratomas are distinct vascular anomalies that cannot be included in the same group.

As far as we know, there are no other reports where immunohistochemistry with GLUT1 and a group of 3 lymphatic markers had been performed in a series of angiokeratomas.

GLUT1 is an immunohistochemical marker useful in the differentiation between infantile hemangioma and other vascular neoplasms being positive in the former and negative in the latter.<sup>12,13</sup> GLUT1 exhibits a negative staining in vascular malformations. In the present study, GLUT1 was negative in 13 cases of angiokeratomas and only focally expressed in one case.

Lymphatic markers such as podoplanin and Prox-1 are used to define the morphological features of the lymphatic vessels. D2-40 is a commercially available monoclonal antibody directed against human podoplanin, a transmembrane mucoprotein that is expressed in lymphatic endothelial cells.<sup>14</sup> D2-40 identifies lymphatic endothelial cells of lymphatic malformations with high specificity but only moderate sensitivity.<sup>15</sup> Prox-1 stains larger vessels and has a greater sensitivity for large lymphatic vessels than does D2-40. Both markers have high sensitivity for lymphatic endothelial cells of small lymphatic channels.<sup>16</sup> All 14 cases in our series showed some expression with at least one lymphatic marker: A) 4 cases were diffuse and strongly positive with D2-40 (7 cases focally expressed); B) 7 cases diffuse and strongly positive with Prox-1 (5 cases focally expressed); C) 3 cases diffuse and strongly positive with podoplanin (9 cases focally expressed). 12 cases showed positivity and/or focal expression for more than one lymphatic marker.

ERG, an ETS family transcription factor, has been recently found to be expressed in endothelial cells, and oncogenic ERG gene fusions occur in subsets of prostatic carcinoma, acute myeloid leukemia, and Ewing sarcoma. Immunohistochemical studies have demonstrated that nuclear ERG expression is highly specific for detecting ERG protein in normal endothelia (internal control) as well as in endothelial cells of hemangiomas, lymphangiomas, angiosarcomas, epithelioid hemangioendotheliomas and Kaposi sarcomas. Among nonvascular mesenchymal tumors, only blastic extramedullary myeloid tumors and rare Ewing sarcomas were positive. Among epithelial tumors, only 50% of prostatic adenocarcinomas showed focal-to-extensive ERG positivity, with no immunoreactivity in the normal prostate. A large series of other carcinomas and epithelial tumors were ERG negative.<sup>17</sup> On the basis of the above observations, ERG may be considered as the most specific new marker for normal endothelial cells as well as proliferating endothelial cells of both benign and malignant vascular tumors. In our study, ERG was used as an endothelial lesional vascular vessels marker. It showed diffuse and strong positivity in 12 cases and focal positivity in 2 cases, allowing the identification of the lesional vessels.

Angiokeratomas in children exhibited an immunoprofile consistent with lymphatic malformation; although a blood capillary component cannot be excluded, it is demonstrated that the lymphatic component does definitely exist. One possible explanation for the presence of capillary and lymphatic malformative vessels could be the influence of blood flow in reprogramming lymphatic vessels to blood vessels. Lymphatic endothelia and vessels identity are negatively regulated by blood flow and that changes in hemodynamic forces can completely reprogram vessels identity in postnatal life. The genetic basis and the development of malformative vessels during embryogenesis are only the first half of the process, completed later by molecular and genetic responses to hemodynamic forces.<sup>18</sup> It is known that during embryo development, lymphatics originate from postcapillary venules.<sup>19,20</sup> Another possible explanation could be related to embryonic anomalies at this stage, giving rise to mixed capillary and lymphatic vessel malformations.

In conclusion, angiokeratomas are complex lesions with difficult classification. Angiokeratomas in children are best considered vascular malformations, according to WT1 negative stain. The lymphatic component of angiokeratoma is demonstrated by positivity and/or focal expression for lymphatic markers (podoplanin and Prox-1); however, a blood capillary component within the malformation cannot be excluded.

**REFERENCES**

- 1- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol.* 1997;13:375-423.

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

- 2- Garzon MC, Huang JT, Enjolras O et al. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:541-64.
- 3- Imperial R, Helwig EB. Angiokeratoma. *Arch Derm.* 1967;95:166-75.
- 4- Fabry J. Ein beitrage zur kenntniss der purpura hemorrhagica nodularis (purpura papulosa hemorrhagica). *Arch Derm Syph (Berlin).* 1898;43:187-200.
- 5- Mibelli V: Di una nuova forma di cheratosis, "Angiocheratoma". *G Ital Mal Vener.* 1889;30:285-301.
- 6- Schachner L, Hansen R, Lucky A et al. *Pediatric Dermatology*, 4th ed. London: Elsevier, 2010:1169-72.
- 7- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:523-49.
- 8- Kraus MD, Lind AC, Alder SL, Dehner LP. Angiomatosis with angiokeratoma-like features in children: a light microscopic and immunophenotypic examination of four cases. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:350-5.
- 9- Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW, et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141:1297-300.
- 10- Trindade F, Tellechea O, Torrelo A, et al. Wilms Tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:569-72.
- 11- Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, et al. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:1052-7.
- 12- North PE, Waner M, Mizeracki A et al. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000;31:11-22.
- 13- North PE, Waner M, James CA et al. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol.* 2001;137:1607-20.
- 14- Kalof AN, Cooper K. D2-40 immunohistochemistry--so far! *Adv Anat Pathol.* 2009;16:62-4.
- 15- Galambos C, Nodit L. Identification of lymphatic endothelium in pediatric vascular tumors and malformations. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:181-9.
- 16- Castro EC, Galambos C. Prox-1 and VEGFR3 antibodies are superior to D2-40 in identifying endothelial cells of lymphatic malformations--a proposal of a new immunohistochemical panel to differentiate lymphatic from other vascular malformations. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:187-94.
- 17- F Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, Tan SH, Dobi A, Srivastava S, Sesterhenn I. ERG Transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:432-441.
- 18- Chen CY, Bertozzi C, Zou Z et al. Blood flow reprograms lymphatic vessels to blood vessels. *J Clin Invest.* 2012;122:2006-17.
- 19- Sabin FR. On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. *Am J Anat* 1902;1:367-91.
- 20- Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD et al. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J* 2002;21:1505-13.



## 10.2. Lista de figuras

Figura 1- Hemangioma infantil na face. Figura 2 - Hemangioma infantil na pálpebra superior esquerda com compressão do globo ocular. Esta criança ficou com astigmatismo e ambliopia. ....	31
Figura 3 - Hemangioma infantil na região glútea com áreas ulceradas. Figura 4 - Hemangioma infantil na asa direita da pirâmide nasal, com destruição da cartilagem. Figura 5 - Hemangioma infantil no membro superior direito. ....	31
Figura 6 - Hemangioma infantil profundo na região parotídea esquerda. Figura 7 - Hemangioma infantil misto na região parotídea esquerda. ....	31
Figura 8 - Síndrome de PHACES. Figura 9 - Hemangiomatose benigna neonatal. Foi excluído envolvimento visceral. ....	32
Figura 10 - Hemangioma infantil no lábio inferior e maxilar inferior. Esta criança foi observada pelo otorrinolaringologista e não se identificou obstrução da via aérea por hemangioma infantil. Figura 11 - Hemangioma infantil ulcerado a comprimir o globo ocular esquerdo. Esta criança recuperou sem sequelas oftalmológicas. ....	32
Figura 12 - RICH na hemiface direita (2 meses de idade). Figura 13 - RICH na hemiface direita (7 meses de idade). Figura 14 - RICH na hemiface direita (15 meses de idade) Devido à involução rápida do hemangioma congénito, esta criança não teve sequelas oftalmológicas. ....	34
Figura 15 - NICH localizado na face anterior do tórax. Figura 16 - NICH na região dorsal. ....	35
Figura 17 - NICH no membro superior direito. Figura 18 - NICH na face anterior do tórax. ....	35
Figura 19 - Angioma em tufos na face anterior do tórax. Figura 20 - Angioma em tufos na região do maxilar à direita. ....	36
Figura 21 - Angioma em tufos na coxa esquerda. Figura 22 - Angioma em tufos no antebraço esquerdo. Figura 23 - Angioma em tufos na coxa direita. ....	37
Figura 24 - Angioma em tufos na região cervicodorsal direita. ....	37
Figura 25 - Hemangioendotelioma kaposiforme na região lombo-sagrada direita. Figura 26 – Síndrome de Kasabach-Merritt numa criança com hemangioendotelioma kaposiforme na hemiface direita. ....	38
Figura 27 - Granuloma piogénico no maxilar inferior. Figura 28 - Granuloma piogénico na região da sobrancelha esquerda. Figura 29 - Granuloma piogénico na pirâmide nasal. ....	39
Figura 30 - Hemangioma verrucoso no membro superior esquerdo e tórax. Figura 31 - Hemangioma verrucoso no pé direito. ....	40
Figura 32 - Hemangioma verrucoso na perna esquerda. Figura 33 - Hemangioma verrucoso na coxa direita e abdómen. Figura 34 - Hemangioma verrucoso no membro inferior direito. ....	40
Figura 35 - Hemangioma microvenular na mama esquerda. Figura 36 - Hemangioma microvenular na face anterior do tórax. ....	41
Figura 37 - Múltiplos hemangiomas microvenulares no membro superior esquerdo. Figura 38 - Hemangioma microvenular no antebraço esquerdo. ....	41
Figura 39 - Hemangioma infantil na hemiface esquerda, sem associação com a Síndrome de PHACES, num recém-nascido com 5 dias de idade. Figura 40 - O mesmo doente com 1 mês de idade e com o hemangioma infantil em fase proliferativa, com maiores dimensões. ....	43
Figura 41 - Síndrome de PHACES. Figura 42 - Síndrome de PHACES. ....	43
Figura 43 - Síndrome de PHACES. Figura 44 - Hemangioma infantil na pirâmide nasal. ....	43
Figura 45 - Síndrome de Kasabach-Merritt. ....	44
Figura 46 - Malformação linfática microquística nos testículos, região púbica e coxa esquerda. Figura 47 - Malformação linfática microquística na coxa direita e abdómen. ....	51
Figura 48 - Malformação linfática microquística na região cervical e dorsal. Figura 49 - Recidiva de malformação linfática microquística na coxa esquerda (previamente operada). Figura 50 - Malformação linfática microquística na língua. ....	52
Figura 51 - Malformação venosa na mão direita. Figura 52 - Malformação venosa na mão esquerda. ....	53
Figura 53 - Malformação venosa no pénis. Figura 54 - Malformação venosa na região púbica e coxa direita. Figura 55 - Malformação venosa no membro superior esquerdo. Figura 56 - Malformação venosa no membro inferior direito. ....	54
Figura 57 - Malformação venosa na face lateral do tronco. Figura 58 - Malformação venosa na região glútea e membro inferior direito. ....	54
Figura 59 - Mancha vinho do Porto na face em V2. Figura 60 - Mancha vinho do Porto na face em V2. ....	56
Figura 61 - Mancha salmão na região occipital e cervical. Figura 62 - Malformação capilar no abdómen e membro inferior esquerdo. ....	56
Figura 63 - Mancha vinho do Porto em V2. Figura 64 - Mancha vinho do Porto em V2, com hipertrofia gengival. ....	56
Figura 65 - Malformação arteriovenosa no antebraço direito. Figura 66 - Malformação arteriovenosa no pavilhão auricular esquerdo (face anterior). Figura 67 - Malformação arteriovenosa no pavilhão auricular esquerdo (face posterior). ....	58
Figura 68 - Malformação glomovenosa na região glútea esquerda. Figura 69 - Malformação glomovenosa na região glútea esquerda (pormenor). ....	60
Figura 70 - Malformação glomovenosa na mão esquerda e coxa direita. Figura 71 - Pormenor da malformação glomovenosa coxa direita. ....	60
Figura 72 - Hemangioma hobnail no braço direito. Figura 73 - Hemangioma hobnail no antebraço esquerdo. ....	61
Figura 74 - Hemangioma hobnail na face anterior do tronco. ....	61
Figura 75 - Angioqueratoma no antebraço direito. Figura 76 - Angioqueratoma na perna direita. ....	62
Figura 77 - Angioqueratoma na perna esquerda. ....	63
Figura 78 - Malformação linfática e osso fantasma em doente com Síndrome de Gorham-Stout. Figura 79 - Envolvimento ósseo subjacente à malformação linfática. ....	64
Figura 80 - Síndrome de Maffucci com condrossarcomas e encondromas no membro superior esquerdo. ....	66
Figura 81 - Síndrome de Proteus. ....	69
Figura 82 - Síndrome de Klippel-Trenaunay. ....	69
Figura 83 - Tissue arrays de tumores vasculares: a) (H&E, x4); b) (H&E, x10). ....	95
Figura 84 - Hemangioma infantil: a) (H&E, x60); b) (H&E, x60); c) (H&E, x60) e d) (H&E, x60). ....	95
Figura 85 - Hemangioma infantil fase proliferativa: a) (H&E, x40) e b) (H&E, x200). ....	95
Figura 86 - Hemangioma infantil fase de involução: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x60). ....	96

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

Figura 87 - Hemangioma congênito RICH: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x100).....	96
Figura 88 - Hemangioma congênito NICH: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x40).....	96
Figura 89 - Hemangioma congênito NICH: a) (H&E, x60) e b) (H&E, x200).....	96
Figura 90 - Hemangioma congênito NICH : a) (H&E, x60) e b) (H&E, x100).....	97
Figura 91 - Angioma em tufos: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60) e d) (H&E, x100).....	97
Figura 92 - Angioma em tufos: a) (H&E, x 60) e b) (H&E, x 100).....	97
Figura 93 - Hemangioendotelioma kaposiforme: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x100) e e) (H&E, x200).....	98
Figura 94 - Granuloma piogénico: a) (H&E, x10) e b) (H&E, x60).....	99
Figura 95 - Granuloma piogénico: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60) e d) (H&E, x100).....	99
Figura 96 - Hemangioma verrucoso a) (H&E, x40); b) (H&E, x60); c) (H&E, x60); d) (H&E, x60); e) (H&E, x60) e f) (H&E, x200).....	100
Figura 97 - Hemangioma verrucoso (H&E, x40).....	101
Figura 98 - Hemangioma microvenular a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x100) e e) (H&E, x200).....	102
Figura 99 - Hemangioma microvenular: a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x100) e e) (H&E, x200).....	103
Figura 100 - Malformação linfática: a) (H&E, x10) e b) (H&E, x40).....	104
Figura 101 - Malformação linfática : a) (H&E, x40), b) (H&E, x60), c) (H&E, x100) e d) (H&E, x200).....	104
Figura 102 - Malformação linfática : a) (H&E, x10), b) (H&E, x40), c) (H&E, x60), d) (H&E, x60), e) (H&E, x100) e f) (H&E, x200).....	105
Figura 103 - Malformação linfática : a) (H&E, x60) e b) (H&E, x100).....	105
Figura 104 - Malformação venosa: a) (H&E, x40), b) (H&E, x60), c) (H&E, x60) e d) (H&E, x60).....	106
Figura 105 - Malformação capilar: a) (H&E, x40) e b) (H&E, x100).....	106
Figura 106 - Malformação arteriovenosa : a) (H&E, x10); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x60); e) (H&E, x60); f) (H&E, x60); g) (H&E, x60) e h) (H&E, x60).....	107
Figura 107 - Malformação glomovenosa : a) (H&E, x40); b) (H&E, x40); c) (H&E, x60); d) (H&E, x60); e) (H&E, x100) e f) (H&E, x200).....	108
Figura 108 - Hemangioma hobnail: a) (H&E, x10); b) (H&E, x100); c) (H&E, x200); e d) (H&E, x400).....	109
Figura 109 - Angioqueratoma: a) (H&E, x40) e b) (H&E, x60).....	109
Figura 110 - Hemangioma infantil: a) fase proliferativa (TW1, x60); b) fase de involução (TW1, x60); c) fase de involução (TW1, x60); d) fase de involução (TW1, x60); e) fase involuída (TW1, x60) e f) fase involuída (TW1, x60).....	117
Figura 111 - Hemangioma infantil (GLUT1, x100). Figura 112 - Hemangioma congênito NICH (GLUT1, x60).....	117
Figura 113 - Hemangioma congênito NICH: a) (TW1, x60) e b) (TW1, x100).....	118
Figura 114 - Angioma em tufos (GLUT1, x100). Figura 115 - Angioma em tufos (TW1, x100).....	118
Figura 116 - Angioma em tufos (D2-40, x60).....	118
Figura 117 - Hemangioendotelioma kaposiforme (TW1, x100). Figura 118 - Hemangioendotelioma kaposiforme (GLUT1, x100).....	118
Figura 119 - Hemangioendotelioma kaposiforme: a) (D2-40, x100) e b) (D2-40, x60).....	119
Figura 120 - Hemangioma verrucoso (TW1, x60): (a) componente superficial; (b) componente profundo.....	119
Figura 121 - Hemangioma verrucoso (TW1, x100) (a); (b); (c); (d).....	119
Figura 122 - Hemangioma verrucoso (GLUT1, x60): (a) componente dérmico; (b) tecido adiposo.....	120
Figura 123 - Hemangioma verrucoso: a) (GLUT1, x40); b) (GLUT1, x60); c) (GLUT1, x100) e d) (GLUT1, x100).....	120
Figura 124 - Hemangioma microvenular (TW1, x40). Figura 125 - Hemangioma microvenular (TW1, x40).....	120
Figura 126 - Malformação linfática: a) componente superficial (TW1, x40); b) componente profundo (TW1, x60).....	121
Figura 127 - Malformação linfática, componente superficial (GLUT1, x100).....	121
Figura 128 - Malformação linfática, componente superficial: a) (D2-40, x40) e b) (D2-40, x60).....	121
Figura 129 - Malformação venosa (TW1, x60) (a) e (b).....	121
Figura 130 - Malformação capilar (GLUT1, x200).....	122
Figura 131 - Malformação arteriovenosa: a) (TW1, x40); b) (TW1, x60); c) (TW1, x60) e d) (TW1, x100).....	122
Figura 132 - Malformação glomovenosa (TW1, x100).....	122
Figura 133 - Hemangioma <i>hobnail</i> : a) (TW1, x40) e b) (TW1, x60).....	123
Figura 134 - Hemangioma <i>hobnail</i> : a) (D2-40, x200) e b) (D2-40, x400).....	123
Figura 135 - Angioqueratoma (TW1, x200).....	123
Figura 136 - Angioqueratoma: a) (GLUT1, x100) e b) (GLUT1, x400).....	124
Figura 137 - Angioqueratoma: a) (D2-40, x40) e b) (D2-40, x100).....	124
Figura 138 - Angioqueratoma (Prox-1, x60) (a) e (b).....	124
Figura 139 - Angioqueratoma: a) (ERG1, x60) e b) (ERG1, x100).....	125

### 10.3. Lista de tabelas

Tabela 1 - Características histológicas do hemangioma infantil (fase proliferativa).....	86
Tabela 2 - Características histológicas do hemangioma infantil (fase de involução).....	87
Tabela 3 - Características histológicas do hemangioma infantil (fase involuída).....	87
Tabela 4 - Características histológicas dos hemangiomas congênitos rapidamente involutivos (RICH).....	88
Tabela 5 - Características histológicas dos hemangiomas congênitos não involutivos (NICH).....	88
Tabela 6 - Características histológicas do angioma em tufos.....	88
Tabela 7 - Características histológicas do hemangioendotelioma kaposiforme.....	89
Tabela 8 - Características histológicas do granuloma piogénico.....	89
Tabela 9 - Características histológicas do hemangioma verrucoso.....	89
Tabela 10 - Características histológicas do hemangioma microvenular.....	90
Tabela 11 - Características histológicas das malformações linfáticas.....	91
Tabela 12 - Características histológicas das malformações venosas.....	92
Tabela 13 - Características histológicas das malformações capilares.....	92
Tabela 14 - Características histológicas das malformações arteriovenosas.....	92

Tabela 15 - Características histológicas das malformações glomovenosas..... 93  
 Tabela 16 - Características histológicas das malformações mistas..... 93  
 Tabela 17 - Características histológicas dos hemangiomas hobnail..... 94  
 Tabela 18 - Características histológicas dos angioqueratomas..... 94  
 Tabela 19 - Características imuno-histoquímicas do hemangioma infantil (fase proliferativa)..... 110  
 Tabela 20 - Características imuno-histoquímicas do hemangioma infantil (fase de involução)..... 110  
 Tabela 21 - Características imuno-histoquímicas do hemangioma infantil (fase involuída)..... 111  
 Tabela 22 - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas congénitos (RICH)..... 111  
 Tabela 23 - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas congénitos (NICH)..... 112  
 Tabela 24 - Características imuno-histoquímicas dos angiomas em tufos..... 112  
 Tabela 25 - Características imuno-histoquímicas do hemangioendotelioma kaposiforme..... 112  
 Tabela 26 - Características imuno-histoquímicas dos granulomas piogénicos..... 113  
 Tabela 27 - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas verrucosos..... 113  
 Tabela 28 - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas microvenulares..... 113  
 Tabela 29 - Características imuno-histoquímicas das malformações linfáticas..... 114  
 Tabela 30 - Características imuno-histoquímicas das malformações venosas..... 114  
 Tabela 31 - Características imuno-histoquímicas das malformações capilares..... 114  
 Tabela 32 - Características imuno-histoquímicas das malformações arteriovenosas..... 114  
 Tabela 33 - Características imuno-histoquímicas das malformações glomovenosas..... 114  
 Tabela 34 - Características imuno-histoquímicas das malformações mistas..... 114  
 Tabela 35 - Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas *hobnail*..... 115  
 Tabela 36 - Características imuno-histoquímicas dos angioqueratomas..... 115  
 Tabela 37 - Características imuno-histoquímicas dos angioqueratomas (por lesão)..... 115

**10.4. Lista de gráficos**

Gráfico 1 - Hemangioma infantil (idade). Gráfico 2 - Hemangioma infantil (sexo). Gráfico 3 - Hemangioma infantil (localização)..... 83  
 Gráfico 4 - Hemangiomas congénitos RICH e NICH (idade). Gráfico 5 - Hemangiomas congénitos RICH e NICH (sexo). Gráfico 6 - Hemangiomas congénitos RICH e NICH (localização)..... 83  
 Gráfico 7 - Angioma em tufos (idade). Gráfico 8 - Angioma em tufos (sexo). Gráfico 9 - Angioma em tufos (localização)..... 84  
 Gráfico 10 - Hemangioendotelioma kaposiforme (idade). Gráfico 11 - Hemangioendotelioma kaposiforme (sexo). Gráfico 12 - Hemangioendotelioma kaposiforme (localização)..... 84  
 Gráfico 13 - Granuloma piogénico (idade). Gráfico 14 - Granuloma piogénico (sexo). Gráfico 15 - Granuloma piogénico (localização)..... 84  
 Gráfico 16 - Hemangioma verrucoso (idade). Gráfico 17 - Hemangioma verrucoso (sexo). Gráfico 18 - Hemangioma verrucoso (localização)..... 84  
 Gráfico 19 - Hemangioma microvenular (idade). Gráfico 20 - Hemangioma microvenular (sexo). Gráfico 21 - Hemangioma microvenular (localização)..... 84  
 Gráfico 22 - Malformação linfática (idade). Gráfico 23 - Malformação linfática (sexo). Gráfico 24 - Malformação linfática (localização)..... 85  
 Gráfico 25 - Malformação venosa (idade). Gráfico 26 - Malformação venosa (sexo). Gráfico 27 - Malformação venosa (localização)..... 85  
 Gráfico 28 - Malformação mista (idade). Gráfico 29 - Malformação mista (sexo). Gráfico 30 - Malformação mista (localização)..... 85  
 Gráfico 31 - Malformação capilar (idade). Gráfico 32 - Malformação capilar (sexo). Gráfico 33 - Malformação capilar (localização)..... 85  
 Gráfico 34 - Malformação arteriovenosa (idade). Gráfico 35 - Malformação arteriovenosa (sexo). Gráfico 36 - Malformação arteriovenosa (localização)..... 85  
 Gráfico 37 - Malformação glomovenosa (idade). Gráfico 38 - Malformação glomovenosa (sexo). Gráfico 39 - Malformação glomovenosa (localização)..... 86  
 Gráfico 40 - Hemangioma hobnail (idade). Gráfico 41 - Hemangioma hobnail (sexo). Gráfico 42 - Hemangioma hobnail (localização)..... 86  
 Gráfico 43 - Angioqueratoma (idade). Gráfico 44 - Angioqueratoma (sexo). Gráfico 45 - Angioqueratoma (localização)..... 86

**10.5. Lista de quadros**

Quadro 1 - Classificação das Anomalias Vasculares pela Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares, 1996. .... 27  
 Quadro 2 - Características dos anticorpos usados no estudo imuno-histoquímico..... 82

**10.6. Tabelas da série estudada**

**Anomalias vasculares (diagnóstico, sexo, idade biopsia/excisão, localização):**

Lâmina Nº	Diagnóstico	Sexo	Idade biopsia/excisão	Localização
700062	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	F	2 anos	Cabeça e pescoço
201757	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	F	6 meses	Cabeça e pescoço
300570	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	F	1 ano	Membro superior
402927	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	F	10 meses	Tronco

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

602962	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	M	1 ano	Tronco
666	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	F	4 meses	Cabeça e pescoço
102657	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	M	1 ano	Cabeça e pescoço
703709	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	F	7 meses	Cabeça e pescoço
800610	Hemangioma infantil (fase proliferativa)	M	2 anos	Cabeça e pescoço
301468	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	8 anos	Tronco
9901735	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	5 anos	Membro superior
202912	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	6 anos	Cabeça e pescoço
300661	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Cabeça e pescoço
300811	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	3 anos	Tronco
301460	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	7 anos	Membro inferior
301800	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	9 anos	Cabeça e pescoço
301857	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	10 anos	Cabeça e pescoço
302215	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	5 anos	Cabeça e pescoço
302932	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Cabeça e pescoço
400134	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	3 anos	Tronco
400195	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	6 anos	Cabeça e pescoço
403152	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Cabeça e pescoço
502021	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	7 anos	Cabeça e pescoço
502827	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	6 anos	Cabeça e pescoço
503029	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
600107	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	5 anos	Cabeça e pescoço
601004	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	4 anos	Cabeça e pescoço
601006	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	7 anos	Cabeça e pescoço
601492	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	6 anos	Tronco
602510	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	3 anos	Tronco
602868	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	4 anos	Cabeça e pescoço
603177	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
603240	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	6 anos	Tronco
700519	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	7 anos	Cabeça e pescoço
700819	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	10 anos	Cabeça e pescoço
701321	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	9 anos	Cabeça e pescoço
701352	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	7 anos	Tronco
701353	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	8 anos	Tronco
702140	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Tronco
702563	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	4 anos	Tronco
702847	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
703142	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Tronco
1255	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	7 anos	Cabeça e pescoço
1332	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	8 anos	Tronco
1936	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	9 anos	Cabeça e pescoço
100048	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
100162	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
100244	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	3 anos	Tronco
100557	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
101721	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	3 anos	Cabeça e pescoço
102020	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	6 anos	Cabeça e pescoço
200091	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Membro superior
800600	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Tronco
800646	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	7 anos	Cabeça e pescoço
800686	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	5 anos	Tronco
800870	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Tronco
801142	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
801193	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	7 anos	Cabeça e pescoço
801207	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
801887	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	3 anos	Cabeça e pescoço
802579	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Cabeça e pescoço
802810	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Cabeça e pescoço
803603	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	7 anos	Membro superior
804163	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	5 anos	Cabeça e pescoço
900564	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	6 anos	Cabeça e pescoço
901033	Hemangioma infantil (fase de involução)	M	5 anos	Tronco
602003	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	4 anos	Cabeça e pescoço
2065	Hemangioma infantil (fase de involução)	F	5 anos	Membro inferior
202565	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	7 anos	Tronco
202863	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	8 anos	Cabeça e pescoço
301458	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	5 anos	Cabeça e pescoço

CAPÍTULO 10 - ANEXOS

302364	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	7 anos	Cabeça e pescoço
403123	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	8 anos	Cabeça e pescoço
500561	Hemangioma infantil (fase involuída)	M	9 anos	Tronco
503185	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	12 anos	Membro superior
600636	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	11 anos	Cabeça e pescoço
602949	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	10 anos	Cabeça e pescoço
603059	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	7 anos	Cabeça e pescoço
700116	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	5 anos	Tronco
700258	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	6 anos	Cabeça e pescoço
200043	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	8 anos	Cabeça e pescoço
200950	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	12 anos	Cabeça e pescoço
201534	Hemangioma infantil (fase involuída)	M	11 anos	Cabeça e pescoço
201991	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	9 anos	Cabeça e pescoço
601111	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	10 anos	Cabeça e pescoço
301257	Hemangioma infantil (fase involuída)	F	11 anos	Cabeça e pescoço
301795	NICH	M	2 anos	Cabeça e pescoço
400807	NICH	M	8 meses	Tronco
400840	NICH	F	1 ano	Cabeça e pescoço
403404	NICH	M	4 meses	Cabeça e pescoço
603350	NICH	M	7 meses	Membro superior
700748	RICH	M	4 meses	Membro inferior
701103	RICH	F	1 mês	Tronco
2062	RICH	F	4 meses	Cabeça e pescoço
301959	Angioma em Tufos	F	1 ano	Cabeça e pescoço
400006	Angioma em Tufos	M	7 anos	Membro inferior
501997	Angioma em Tufos	F	6 meses	Membro inferior
502387	Angioma em Tufos	F	6 anos	Membro superior
601957	Angioma em Tufos	F	3 anos	Tronco
100449	Angioma em Tufos	M	2 anos	Cabeça e pescoço
98	Angioma em Tufos	M	3 anos	Membro inferior
802387	Angioma em Tufos	F	5 anos	Membro superior
400805	Hemangioendotelioma kaposiforme	F	1 ano	Tronco
100285	Hemangioendotelioma kaposiforme	F	2 anos	Membro inferior
9902873	Granuloma piogénico	M	7 anos	Cabeça e pescoço
421	Granuloma piogénico	M	12 anos	Tronco
1398	Granuloma piogénico	M	8 anos	Cabeça e pescoço
1471	Granuloma piogénico	F	4 anos	Cabeça e pescoço
1607	Granuloma piogénico	F	6 anos	Cabeça e pescoço
100292	Granuloma piogénico	F	3 anos	Cabeça e pescoço
100534	Granuloma piogénico	M	13 anos	Cabeça e pescoço
101877	Granuloma piogénico	F	7 anos	Cabeça e pescoço
101991	Granuloma piogénico	F	4 anos	Membro superior
102222	Granuloma piogénico	F	8 anos	Membro superior
102507	Granuloma piogénico	M	9 anos	Cabeça e pescoço
102551	Granuloma piogénico	F	9 anos	Cabeça e pescoço
900778	Granuloma piogénico	F	12 anos	Cabeça e pescoço
1994	Hemangioma verrucoso	M	10 anos	Membro inferior
502008	Hemangioma verrucoso	F	11 anos	Membro superior
202727	Hemangioma verrucoso	M	9 anos	Membro inferior
603263	Hemangioma verrucoso	M	7 anos	Membro inferior
120378	Hemangioma verrucoso	M	5 anos	Membro inferior
900949/01	Hemangioma microvenular	F	32 anos	Membro superior
922584/01	Hemangioma microvenular	F	48 anos	Membro superior
863996/00	Hemangioma microvenular	F	72 anos	Tronco
138420/05	Hemangioma microvenular	M	52 anos	Tronco
710591/07	Hemangioma microvenular	M	48 anos	Membro inferior
214027/05	Hemangioma microvenular	F	18 anos	Membro superior
767578/00	Hemangioma microvenular	M	21 anos	Membro superior
334786/08	Hemangioma microvenular	M	41 anos	Membro superior
65447/08	Hemangioma microvenular	F	39 anos	Membro superior
9902839	Malformação linfática	M	1 ano	Tronco
9902664	Malformação linfática	F	3 anos	Membro inferior
9902342	Malformação linfática	F	5 anos	Membro inferior
9902273	Malformação linfática	F	10 anos	Membro inferior
9901944	Malformação linfática	M	12 anos	Tronco
9901741	Malformação linfática	F	3 anos	Membro superior
9901597	Malformação linfática	F	6 anos	Cabeça e pescoço

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

9901263	Malformação linfática	M	8 anos	Membro superior
9901122	Malformação linfática	M	7 anos	Tronco
9901032	Malformação linfática	F	3 anos	Tronco
9900993	Malformação linfática	F	2 anos	Tronco
900755	Malformação linfática	M	1 ano	Tronco
900388	Malformação linfática	M	6 anos	Membro inferior
803768	Malformação linfática	M	9 anos	Membro inferior
803155	Malformação linfática	F	12 anos	Tronco
802565	Malformação linfática	M	11 anos	Tronco
802362	Malformação linfática	F	7 anos	Membro superior
801798	Malformação linfática	M	5 anos	Membro superior
801444	Malformação linfática	M	5 anos	Tronco
801281	Malformação linfática	F	7 anos	Membro inferior
801081	Malformação linfática	M	2 anos	Membro superior
800706	Malformação linfática	F	4 anos	Tronco
800497	Malformação linfática	F	7 anos	Tronco
800046	Malformação linfática	F	9 anos	Membro superior
800039	Malformação linfática	F	9 anos	Tronco
703768	Malformação linfática	M	5 anos	Membro inferior
703075	Malformação linfática	M	6 anos	Tronco
702877	Malformação linfática	F	3 anos	Tronco
702771	Malformação linfática	M	4 anos	Tronco
702362	Malformação linfática	F	5 anos	Tronco
702040	Malformação linfática	F	1 ano	Tronco
701858	Malformação linfática	F	2 anos	Tronco
700627	Malformação linfática	M	4 anos	Tronco
603413	Malformação linfática	F	7 anos	Cabeça e pescoço
603330	Malformação linfática	F	8 anos	Membro inferior
603155	Malformação linfática	F	9 anos	Membro superior
602097	Malformação linfática	F	5 anos	Cabeça e pescoço
601783	Malformação linfática	M	9 anos	Membro inferior
601170	Malformação linfática	M	10 anos	Cabeça e pescoço
601163	Malformação linfática	M	13 anos	Tronco
600428	Malformação linfática	M	4 anos	Membro superior
502885	Malformação linfática	F	5 anos	Cabeça e pescoço
502515	Malformação linfática	F	5 anos	Tronco
502401	Malformação linfática	M	4 anos	Membro inferior
502381	Malformação linfática	F	5 anos	Membro inferior
502299	Malformação linfática	M	5 anos	Tronco
501241	Malformação linfática	M	6 anos	Membro inferior
500757	Malformação linfática	M	8 anos	Membro inferior
500607	Malformação linfática	F	13 anos	Tronco
500350	Malformação linfática	M	14 anos	Tronco
500348	Malformação linfática	M	5 anos	Tronco
500281	Malformação linfática	F	5 anos	Cabeça e pescoço
500116	Malformação linfática	M	7 anos	Membro inferior
402594	Malformação linfática	F	8 anos	Tronco
401629	Malformação linfática	M	9 anos	Membro superior
400049	Malformação linfática	F	3 anos	Membro inferior
302945	Malformação linfática	M	3 anos	Cabeça e pescoço
302798	Malformação linfática	M	9 anos	Tronco
302726	Malformação linfática	M	9 anos	Membro inferior
302666	Malformação linfática	F	6 anos	Tronco
302382	Malformação linfática	F	5 anos	Cabeça e pescoço
302193	Malformação linfática	M	9 anos	Tronco
302117	Malformação linfática	M	2 anos	Membro superior
301873	Malformação linfática	F	3 anos	Cabeça e pescoço
301557	Malformação linfática	F	6 anos	Membro inferior
301556	Malformação linfática	F	5 anos	Membro inferior
301228	Malformação linfática	F	7 anos	Cabeça e pescoço
301046	Malformação linfática	F	8 anos	Membro inferior
300282	Malformação linfática	F	1 anos	Membro inferior
300042	Malformação linfática	M	3 anos	Cabeça e pescoço
300040	Malformação linfática	F	5 anos	Tronco
202937	Malformação linfática	M	7 anos	Cabeça e pescoço
202383	Malformação linfática	M	8 anos	Membro superior
202073	Malformação linfática	M	4 anos	Membro inferior

CAPÍTULO 10 - ANEXOS

201067	Malformação linfática	M	6 anos	Membro superior
200753	Malformação linfática	F	7 anos	Cabeça e pescoço
200478	Malformação linfática	M	3 anos	Tronco
200289	Malformação linfática	F	8 anos	Cabeça e pescoço
200198	Malformação linfática	M	9 anos	Tronco
101893	Malformação linfática	F	10 anos	Membro superior
101347	Malformação linfática	F	4 anos	Tronco
101147	Malformação linfática	F	13 anos	Tronco
100426	Malformação linfática	F	8 anos	Tronco
100307	Malformação linfática	F	9 anos	Cabeça e pescoço
2549	Malformação linfática	F	4 anos	Cabeça e pescoço
1984	Malformação linfática	F	4 anos	Tronco
1752	Malformação linfática	M	6 anos	Cabeça e pescoço
1719	Malformação linfática	F	5 anos	Tronco
1176	Malformação linfática	F	6 anos	Membro inferior
953	Malformação linfática	M	7 anos	Membro superior
748	Malformação linfática	F	3 anos	Membro inferior
8002955	Malformação linfática	F	9 anos	Membro superior
9902213	Malformação linfática	M	12 anos	Tronco
9901264	Malformação linfática	M	3 anos	Tronco
9901119	Malformação linfática	F	13 anos	Cabeça e pescoço
701542	Malformação linfática	F	9 anos	Tronco
600218	Malformação linfática	F	4 anos	Tronco
500535	Malformação linfática	F	3 anos	Cabeça e pescoço
402935	Malformação linfática	M	6 anos	Tronco
402194	Malformação linfática	M	3 anos	Tronco
400747	Malformação linfática	F	4 anos	Cabeça e pescoço
400655	Malformação linfática	F	6 anos	Cabeça e pescoço
400369	Malformação linfática	F	7 anos	Tronco
400356	Malformação linfática	F	8 anos	Membro superior
300693	Malformação linfática	F	2 anos	Tronco
300306	Malformação linfática	F	2 anos	Cabeça e pescoço
300213	Malformação linfática	M	6 anos	Cabeça e pescoço
102200	Malformação linfática	M	9 anos	Cabeça e pescoço
101950	Malformação linfática	F	5 anos	Tronco
101181	Malformação linfática	M	6 anos	Tronco
101110	Malformação linfática	M	4 anos	Cabeça e pescoço
100184	Malformação linfática	M	5 anos	Cabeça e pescoço
1171	Malformação linfática	F	6 anos	Cabeça e pescoço
231	Malformação linfática	M	7 anos	Membro inferior
221	Malformação linfática	F	7 anos	Membro superior
50	Malformação linfática	F	8 anos	Cabeça e pescoço
202318	Malformação venosa	M	4 anos	Membro inferior
302080	Malformação venosa	M	7 anos	Membro inferior
401795	Malformação venosa	F	8 anos	Membro inferior
500061	Malformação venosa	F	2 anos	Cabeça e pescoço
501958	Malformação venosa	F	4 anos	Membro superior
502391	Malformação venosa	M	6 anos	Cabeça e pescoço
502508	Malformação venosa	F	5 anos	Cabeça e pescoço
600407	Malformação venosa	M	8 anos	Membro inferior
601577	Malformação venosa	F	6 anos	Cabeça e pescoço
601849	Malformação venosa	F	7 anos	Cabeça e pescoço
602518	Malformação venosa	F	3 anos	Membro superior
700268	Malformação venosa	M	7 anos	Membro inferior
700420	Malformação venosa	M	4 anos	Membro inferior
700529	Malformação venosa	M	2 anos	Membro inferior
703060	Malformação venosa	M	4 anos	Cabeça e pescoço
450	Malformação venosa	F	8 anos	Membro superior
634	Malformação venosa	M	4 anos	Membro inferior
1371	Malformação venosa	F	5 anos	Tronco
1635	Malformação venosa	F	6 anos	Cabeça e pescoço
2446	Malformação venosa	F	12 anos	Cabeça e pescoço
100897	Malformação venosa	F	14 anos	Membro superior
102861	Malformação venosa	M	4 anos	Membro inferior
801003	Malformação venosa	M	6 anos	Membro inferior
802895	Malformação venosa	F	7 anos	Tronco
803185	Malformação venosa	F	8 anos	Membro superior
803365	Malformação venosa	M	9 anos	Membro inferior

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

900016	Malformação venosa	F	6 anos	Membro superior
901359	Malformação venosa	F	4 anos	Membro superior
901754	Malformação venosa	F	6 anos	Membro inferior
600444	Malformação venosa	M	4 anos	Membro inferior
700533	Malformação capilar	F	3 anos	Cabeça e pescoço
500164	Malformação capilar	M	5 anos	Membro inferior
B-3100	Malformação arteriovenosa	F	23 anos	Cabeça e pescoço
B-3101	Malformação arteriovenosa	F	7 dias	Tronco
B-3102	Malformação arteriovenosa	F	10 anos	Cabeça e pescoço
B-3103	Malformação arteriovenosa	F	2 anos	Membro inferior
B-3104	Malformação arteriovenosa	F	4 anos	Cabeça e pescoço
1737	Malformação arteriovenosa	M	7 anos	Cabeça e pescoço
101355	Malformação arteriovenosa	F	12 anos	Membro inferior
901072	Malformação arteriovenosa	M	8 anos	Tronco
B-3105	Malformação arteriovenosa	M	8 anos	Cabeça e pescoço
102770	Malformação glomovenosa	M	2 anos	Membro inferior
803451	Malformação glomovenosa	M	4 anos	Membro inferior
400822	Malformação mista	F	7 anos	Membro superior
602464	Malformação mista	M	4 anos	Membro superior
1	Hemangioma hobnail	M	53 anos	Cabeça e pescoço
2	Hemangioma hobnail	M	62 anos	Membro superior
3	Hemangioma hobnail	M	48 anos	Tronco
4	Hemangioma hobnail	F	21 anos	Membro inferior
5	Hemangioma hobnail	M	19 anos	Membro superior
6	Hemangioma hobnail	F	32 anos	Membro superior
7	Hemangioma hobnail	M	28 anos	Tronco
8	Hemangioma hobnail	M	45 anos	Tronco
9	Hemangioma hobnail	M	40 anos	Membro inferior
10	Hemangioma hobnail	M	19 anos	Membro superior
11	Hemangioma hobnail	F	20 anos	Tronco
12	Hemangioma hobnail	F	27 anos	Membro superior
13	Hemangioma hobnail	M	30 anos	Tronco
14	Hemangioma hobnail	M	39 anos	Membro inferior
15	Hemangioma hobnail	M	32 anos	Membro inferior
16	Hemangioma hobnail	M	41 anos	Tronco
17	Hemangioma hobnail	F	44 anos	Membro superior
18	Hemangioma hobnail	M	23 anos	Tronco
19	Hemangioma hobnail	F	32 anos	Tronco
20	Hemangioma hobnail	M	33 anos	Membro inferior
21	Hemangioma hobnail	F	52 anos	Membro superior
22	Hemangioma hobnail	F	18 anos	Membro superior
23	Hemangioma hobnail	M	29 anos	Tronco
24	Hemangioma hobnail	F	30 anos	Membro inferior
25	Hemangioma hobnail	M	27 anos	Membro inferior
26	Hemangioma hobnail	F	44 anos	Membro superior
27	Hemangioma hobnail	F	52 anos	Tronco
28	Hemangioma hobnail	M	38 anos	Tronco
29	Hemangioma hobnail	M	32 anos	Membro inferior
30	Hemangioma hobnail	M	25 anos	Tronco
31	Hemangioma hobnail	F	19 anos	Membro inferior
32	Hemangioma hobnail	M	18 anos	Membro superior
33	Hemangioma hobnail	F	21 anos	Tronco
34	Hemangioma hobnail	F	23 anos	Tronco
35	Hemangioma hobnail	M	24 anos	Membro inferior
36	Hemangioma hobnail	M	31 anos	Membro inferior
37	Hemangioma hobnail	F	32 anos	Membro inferior
38	Hemangioma hobnail	F	46 anos	Membro superior
39	Hemangioma hobnail	F	32 anos	Membro inferior
40	Hemangioma hobnail	M	19 anos	Membro inferior
41	Hemangioma hobnail	M	25 anos	Tronco
42	Hemangioma hobnail	M	27 anos	Tronco
43	Hemangioma hobnail	F	34 anos	Membro superior
44	Hemangioma hobnail	F	37 anos	Membro superior
45	Hemangioma hobnail	M	40 anos	Membro inferior
46	Hemangioma hobnail	M	29 anos	Membro inferior
47	Hemangioma hobnail	F	30 anos	Membro inferior
48	Hemangioma hobnail	M	25 anos	Tronco



CAPÍTULO 10 - ANEXOS

49	Hemangioma hobnail	F	19 anos	Tronco
50	Hemangioma hobnail	M	32 anos	Tronco
51	Hemangioma hobnail	M	32 anos	Tronco
52	Hemangioma hobnail	F	37 anos	Membro inferior
9600130	Angioqueratoma solitário	M	6 anos	Membro inferior
9100126	Angioqueratoma solitário	M	1 ano	Cabeça e pescoço
920977	Angioqueratoma solitário	M	3 anos	Membro inferior
9902579	Angioqueratoma solitário	M	4 anos	Membro inferior
9701365	Angioqueratoma Mibelli	F	17 anos	Membro inferior
9000080	Angioqueratoma solitário	F	9 anos	Membro inferior
9000195	Angioqueratoma solitário	F	11 anos	Tronco
9001628	Angioqueratomas múltiplos	M	2 meses	Membro inferior
9501217	Angioqueratoma solitário	M	1 ano	Membro inferior
0701407	Angioqueratoma solitário	M	12 anos	Membro inferior
9201535	Angioqueratoma solitário	M	8 anos	Membro superior
9901389	Angioqueratoma solitário	F	10 anos	Membro superior
9902298	Angioqueratoma solitário	M	11 anos	Membro inferior
9700801	Angioqueratoma solitário	F	8 anos	Membro superior

**Características histológicas dos hemangiomas infantis:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular	Interstício
700062	Lobular	Capilar	Pericitos	Normal
201757	Lobular	Capilar	Pericitos	Normal
300570	Lobular	Capilar	Hialinização	Normal
402927	Lobular	Capilar	Pericitos	Normal
602962	Lobular	Capilar	Pericitos	Normal
666	Lobular	Capilar	Pericitos	Normal
102657	Lobular	Capilar	Pericitos	Normal
703709	Lobular	Capilar	Pericitos+Hialinização	Normal
800610	Lobular	Capilar	Pericitos	Normal
301468	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibrose
9901735	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
202912	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
300661	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibrose
300811	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
301460	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibrose
301800	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibrose
301857	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
302215	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
302932	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibrose
400134	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
400195	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibrose
403152	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibrose
502021	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
502827	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibroadiposo
503029	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibrose
600107	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
601004	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibroadiposo
601006	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
601492	Lobular	Capilar	Pericitos	Adiposo
602510	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
602868	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
603177	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
603240	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
700519	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibroadiposo
700819	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibroadiposo
701321	Lobular	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
701352	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
701353	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
702140	Lobular	Capilar	Pericitos	Adiposo
702563	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
702847	Lobular	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
703142	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
1255	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
1332	Lobular	Capilar	Pericitos	Adiposo
1936	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibrose
100048	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

100162	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
100244	Lobular	Capilar	Pericitos	Adiposo
100557	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
101721	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
102020	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibrose
200091	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
800600	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
800646	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
800686	Lobular	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
800870	Lobular	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibrose
801142	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
801193	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibrose
801207	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibrose
801887	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
802579	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
802810	Lobular	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibrose
803603	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
804163	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
900564	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
901033	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
602003	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
2065	Difuso	Capilar	Pericitos	Adiposo
202565	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibrose
202863	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
301458	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
302364	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibrose
403123	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibrose
500561	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibrose
503185	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibroadiposo
600636	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
602949	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibroadiposo
603059	Difuso	Capilar	Hialinização	Fibrose
700116	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibrose
700258	Lobular	Capilar	Pericitos	Adiposo
200043	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibroadiposo
200950	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
201534	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
201991	Difuso	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibroadiposo
601111	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
301257	Difuso	Capilar	Pericitos	Fibrose

**Características histológicas dos hemangiomas congênitos:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular	Interstício
301795	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose intralobular
400807	Lobular	Capilar+Malformativo	Pericitos	Fibrose intralobular
400840	Lobular	Capilar+Malformativo	Pericitos	Fibrose intralobular
403404	Lobular	Capilar	Pericitos+Hialinização	Fibrose intralobular
603350	Lobular	Capilar+Malformativo	Pericitos	Fibrose intralobular
700748	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibrose interlobular
701103	Lobular	Capilar	Hialinização	Fibrose interlobular
2062	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose interlobular

**Características histológicas dos angiomas em tufos:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular	Interstício
301959	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Normal
400006	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Normal
501997	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Normal

CAPÍTULO 10 - ANEXOS

502387	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Fibrose interlobular
601957	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Fibrose interlobular
100449	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Normal
98	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Fibrose interlobular
802387	Lobular (tufos)	Capilar	Pericitos	Normal

**Características histológicas dos hemangioendoteliomas kaposiformes:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular	Interstício
400805	Lobular	Capilar	Sem hialinização	Fibrose interlobular
100285	Lobular	Capilar	Sem hialinização	Fibrose interlobular

**Características histológicas dos granulomas piogénicos:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular	Interstício
9902873	Lobular	Capilar	Pericitos	Edema
421	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
1398	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
1471	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
1607	Lobular	Capilar	Pericitos	Edema
100292	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
100534	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose com edema
101877	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose com edema
101991	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose com edema
102222	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
102507	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
102551	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose
900778	Lobular	Capilar	Pericitos	Fibrose

**Características histológicas dos hemangiomas verrucosos:**

Lâmina Nº	Padrão	Hiperqueratose e Papilomatose	Vasos anormais tecido subcutâneo	Membranas multilaminadas
00/1994	Difuso	+	+	-
005/2008	Difuso	+	+	+
002/2727	Difuso	+	+	+
006/3263	Lobular e difuso	+	+	-
12/378	Lobular e difuso	+	+	-

Lâmina Nº	Hemossiderina	Células inflamatórias	Crosta purulenta	Trombos intravasculares
00/1994	-	+	+	+
005/2008	-	+	+	+
002/2727	-	+	+	+
006/3263	-	+	+	+
12/378	-	+	+	+

**Características histológicas dos hemangiomas microvenulares:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular	Interstício
900949/01	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
922584/01	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
863996/00	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
138420/05	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
710591/07	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
214027/05	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
767578/00	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
334786/08	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose
65447/08	Difuso	Capilar	Sem hialinização	Fibrose

**Características histológicas das malformações linfáticas:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular muscular	Conteúdo vascular
9902839	Difuso superficial	Microvascular	Não	Sem conteúdo
9902664	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa
9902342	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
9902273	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Eritrócitos+Linfócitos
9901944	Difuso profundo	Microvascular	Não	Linfa+Eritrócitos+Linfócitos

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

9901741	Difuso profundo	Microvascular	Não	Linfócitos
9901597	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Eritrócitos+Linfócitos
9901263	Difuso profundo	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos
9901122	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfa
9901032	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos
9900993	Difuso profundo	Microvascular	Não	Linfócitos
900755	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos
900388	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos + Linfócitos
803768	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa
803155	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfa
802565	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
802362	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos+Macrófagos
801798	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos
801444	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos+Macrófagos
801281	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos
801081	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos
800706	Difuso profundo	Microvascular	Não	Sem conteúdo
800497	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Linfa
800046	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos
800039	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos
703768	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos
703075	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa
702877	Difuso profundo	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
702771	Difuso profundo	Microvascular	Não	Sem conteúdo
702362	Difuso profundo	Microvascular	Não	Sem conteúdo
702040	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Sem conteúdo
701858	Difuso profundo	Microvascular	Não	Sem conteúdo
700627	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
603413	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa
603330	Difuso profundo	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos
603155	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
602097	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
601783	Lobular	Microvascular	Não	Eritrócitos
601170	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos
601163	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos
600428	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Linfa
502885	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
502515	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos+Macrófagos
502401	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
502381	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos
502299	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
501241	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos
500757	Lobular	Microvascular	Sim	Linfa
500607	Difuso superficial	Microvascular	Não	Sem conteúdo
500350	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
500348	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+ Linfócitos+Macrófagos
500281	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
500116	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
402594	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
401629	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
400049	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos
302945	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos
302798	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos
302726	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos
302666	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos
302382	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos+Macrófagos
302193	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
302117	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos
301873	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
301557	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
301556	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
301228	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos
301046	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos
300282	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
300042	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
300040	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos
202937	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos

CAPÍTULO 10 - ANEXOS

202383	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
202073	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos
201067	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Sem conteúdo
200753	Lobular	Microvascular	Não	Eritrócitos + Linfócitos + Macrófagos
200478	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos
200289	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos + Linfa
200198	Lobular	Microvascular	Não	Eritrócitos + Linfócitos + Macrófagos
101893	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos + Linfócitos
101347	Difuso profundo	Microvascular	Não	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos + Macrófagos
101147	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos + Macrófagos
100426	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos
100307	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos + Macrófagos
2549	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Eritrócitos + Linfa
1984	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos
1752	Difuso profundo	Microvascular	Sim	Eritrócitos
1719	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos + Macrófagos
1176	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa
953	Difuso superficial	Microvascular	Sim	Linfa
748	Difuso superficial	Microvascular	Não	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos
8002955	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Linfócitos+Macrófagos
9902213	Quístico	Macrovascular	Sim	Não
9901264	Difuso superficial	Microvascular	Não	Linfa+Linfócitos
9901119	Quístico	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos
701542	Difuso superficial	Macrovascular	Sim	Linfa
600218	Quístico	Macrovascular	Sim	Linfa+Linfócitos+Macrófagos
500535	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Linfa
402935	Quístico	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
402194	Quístico	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos+Macrófagos
400747	Quístico	Macrovascular	Sim	Linfa
400655	Quístico	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos+Macrófagos
400369	Quístico	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfa
400356	Quístico	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfa+Linfócitos+Macrófagos
300693	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
300306	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos+Macrófagos
300213	Quístico	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+Linfócitos
102200	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos
101950	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Sem conteúdo
101181	Lobular	Macrovascular	Sim	Sem conteúdo
101110	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos
100184	Lobular	Macrovascular	Sim	Eritrócitos + Linfa + Linfócitos + Macrófagos
1171	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos+ Linfa + Linfócitos + Macrófagos
231	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos + Linfócitos
221	Difuso profundo	Macrovascular	Sim	Eritrócitos + Linfócitos
50	Difuso profundo	Macrovascular	Não	Eritrócitos

**Características histológicas das malformações venosas:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular muscular	Conteúdo vascular
202318	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Trombos + Elementos tissulares
302080	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
401795	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
500061	Difuso	Microvascular	Músculo grosso	Eritrócitos + Elementos tissulares + Trombos
501958	Difuso	Cavernoso	Músculo fino	Eritrócitos
502391	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Trombos
502508	Difuso	Cavernoso	Não	Trombos + Elementos tissulares
600407	Difuso	Cavernoso	Músculo fino	Eritrócitos + Elementos tissulares

**ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA**

601577	Difuso	Cavernoso	Não	Trombos + Elementos tissulares
601849	Difuso	Cavernoso	Não	Eritrócitos + Elementos tissulares
602518	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
700268	Difuso	Cavernoso	Músculo fino	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
700420	Difuso	Cavernoso	Músculo fino	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
700529	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
703060	Difuso	Cavernoso	Não	Eritrócitos + Elementos tissulares
450	Difuso	Cavernoso	Não	Eritrócitos + Trombos
634	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos
1371	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Trombos
1635	Difuso	Cavernoso	Músculo fino	Eritrócitos
2446	Lobular	Cavernoso	Músculo fino	Eritrócitos
100897	Difuso	Cavernoso	Não	Eritrócitos + Trombos
102861	Difuso	Cavernoso	Não	Eritrócitos
801003	Difuso	Cavernoso	Não	Eritrócitos + Trombos
802895	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Trombos
803185	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Elementos tissulares
803365	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
900016	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
901359	Difuso	Cavernoso	Músculo grosso	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
901754	Difuso	Cavernoso	Músculo fino	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares
600444	Difuso	Cavernoso	Não	Eritrócitos + Trombos + Elementos tissulares

**Características histológicas das malformações capilares:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular muscular	Conteúdo vascular
700533	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sem conteúdo
500164	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sem conteúdo

**Características histológicas das malformações arteriovenosas:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular muscular	Conteúdo vascular
B-3100	Difuso	Arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos
B-3101	Difuso	Capilar	Músculo fino	Sem conteúdo
B-3102	Difuso	Capilar e arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos
B-3103	Difuso	Capilar e arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos
B-3104	Difuso	Capilar e arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos
1737	Difuso	Capilar e arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos
101355	Difuso	Capilar e arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos
901072	Difuso	Capilar e arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos
B-3105	Difuso	Capilar e arteriovenoso	Músculo grosso	Eritrócitos

**Características histológicas das malformações glomovenosas:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular muscular	Conteúdo vascular
102770	Difuso	Macrovascular	Células glômicas	Sem conteúdo

CAPÍTULO 10 - ANEXOS

803451	Difuso	Macrovascular	Células glómicas	Sem conteúdo
--------	--------	---------------	------------------	--------------

**Características histológicas das malformações mistas:**

Lâmina Nº	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular muscular	Vasos linfáticos	Conteúdo vascular
400822	Difuso	Microvascular e macrovascular	Músculo grosso e fino	Sim	Eritrócitos e Linfócitos
602464	Difuso	Microvascular e macrovascular	Músculo grosso e fino	Sim	Eritrócitos e Linfócitos

**Características histológicas dos hemangiomas hobnail:**

Caso Nº	Padrão	Tipo de vasos	Células endoteliais proeminentes	Hemossiderina	Eritrócitos extravasados
1	Difuso	Ectasiados	+	+	-
2	Difuso	Ectasiados	+	-	-
3	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	+	+
4	Difuso	Ectasiados	+	+	+
5	Difuso	Ectasiados	+	-	+
6	Difuso	Ectasiados	+	+	+
7	Difuso	Ectasiados	+	-	-
8	Difuso	Ectasiados	+	-	-
9	Difuso	Ectasiados	+	-	-
10	Difuso	Ectasiados	+	+	-
11	Difuso	Ectasiados	+	+	+
12	Difuso	Ectasiados	-	-	+
13	Difuso	Ectasiados	+	+	+
14	Difuso	Ectasiados	-	-	+
15	Difuso	Ectasiados	+	+	-
16	Difuso	Ectasiados	+	+	+
17	Difuso	Ectasiados	-	+	+
18	Difuso	Ectasiados	+	+	-
19	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	+	+
20	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	+	+
21	Difuso	Ectasiados	+	+	+
22	Difuso	Ectasiados	+	-	-
23	Difuso	Ectasiados	+	-	+
24	Difuso	Ectasiados	+	-	+
25	Difuso	Ectasiados	-	-	+
26	Difuso	Ectasiados	+	+	-
27	Difuso	Ectasiados	+	+	+
28	Difuso	Ectasiados	+	+	+
29	Difuso	Ectasiados	+	+	+
30	Difuso	Ectasiados	+	+	+
31	Difuso	Ectasiados	+	+	+
32	Difuso	Ectasiados	+	+	+
33	Difuso	Ectasiados	+	+	+
34	Difuso	Ectasiados	+	+	+
35	Difuso	Ectasiados	+	+	+
36	Difuso	<i>Em fenda</i>	-	+	+
37	Difuso	Ectasiados	+	-	-
38	Difuso	Ectasiados	+	+	+
39	Difuso	Ectasiados	+	+	+
40	Difuso	Ectasiados	+	+	+
41	Difuso	Ectasiados	+	+	+
42	Difuso	<i>Em fenda</i>	-	-	+
43	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	-	-
44	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	+	-
45	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	-	+
46	Difuso	Ectasiados	+	+	+
47	Difuso	Ectasiados	+	+	+
48	Difuso	Ectasiados	+	-	+
49	Difuso	Ectasiados	-	+	+
50	Difuso	Ectasiados	+	+	-
51	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	+	+
52	Difuso	<i>Em fenda</i>	+	+	+

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

**Características histológicas dos angioqueratomas:**

Lâmina Nº	Superfície	Padrão	Tipo de vasos	Parede vascular	Vasos linfáticos	Conteúdo vascular
9600130	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
9100126	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
920977	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Sem conteúdo
9902579	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
9701365	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
9000080	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
9000195	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
9001628	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Sem conteúdo
9501217	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
0701407	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Eritrócitos
9201535	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Sem conteúdo
9901389	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Sem conteúdo
9902298	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Sem conteúdo
9700801	Hiperqueratose	Difuso	Microvascular	Músculo fino	Sim	Sem conteúdo

**Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas infantis:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	VEGF	CD34	CD31	FVIII	Actina	BCL2	Ki-67
700062	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2+ focal	Ki-67 20%
201757	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 15%
300570	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 20%
402927	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 15%
602962	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+ focal	Ki-67 25%
666	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 20%
102657	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+ focal	Ki-67 18%
703709	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 20%
800610	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 30%
301468	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 4%
9901735	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 3%
202912	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 3%
300661	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII-	Act+	BCL2-	Ki-67 8%
300811	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 12%
301460	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 <1%
301800	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 4%
301857	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 2%
302215	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 6%
302932	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 7%
400134	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 20%
400195	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 <1%
403152	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 4%
502021	Glut1 +	TW1 +	D2-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67



CAPÍTULO 10 - ANEXOS

			40-							8%
502827	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 4%
503029	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 2%
600107	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 3%
601004	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 10%
601006	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 5%
601492	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 10%
602510	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 20%
602868	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 5%
603177	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+ focal	Ki-67 4%
603240	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 3%
700519	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 6%
700819	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+ focal	Ki-67 4%
701321	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 10%
701352	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 6%
701353	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+ focal	Ki-67 8%
702140	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 10%
702563	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 15%
702847	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 8%
703142	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 2%
1255	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 13%
1332	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 10%
1936	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 2%
100048	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 <1%
100162	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 8%
100244	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 5%
100557	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+ focal	BCL2-	Ki-67 5%
101721	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 18%
102020	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+ focal	BCL2-	Ki-67 5%
200091	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31-	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 10%
800600	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+ focal	Ki-67 11%
800646	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 6%
800686	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 4%
800870	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 10%
801142	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 7%

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

801193	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 3%
801207	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 7%
801887	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 7%
802579	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 2%
802810	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 6%
803603	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 <1%
804163	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 4%
900564	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 2%
901033	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 5%
602003	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+ focal	BCL2-	Ki-67 8%
2065	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 2%
202565	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 6%
202863	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 <1%
301458	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+ focal	BCL2-	Ki-67 2%
302364	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31-	FVIII+ focal	Act-	BCL2-	Ki-67 5%
403123	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31-	FVIII+	Act+ focal	BCL2-	Ki-67 <1%
500561	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31-	FVIII+ focal	Act-	BCL2-	Ki-67 2%
503185	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+ focal	Act+	BCL2-	Ki-67 2%
600636	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31-	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 1%
602949	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 3%
603059	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31-	FVIII+ focal	Act-	BCL2-	Ki-67 2%
700116	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31-	FVIII-	Act-	BCL2-	Ki-67 <1%
700258	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31-	FVIII-	Act+	BCL2-	Ki-67 <1%
200043	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31-	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 <1%
200950	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII-	Act-	BCL2-	Ki-67 <1%
201534	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31-	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 <1%
201991	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31-	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 <1%
601111	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31-	FVIII-	Act-	BCL2-	Ki-67 <1%
301257	Glut1 +	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 2%

**Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas congênitos (RICH):**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	VEGF	CD34	CD31	FVIII	Actina	BCL2	Ki-67
700748	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2+ focal	Ki-67 25%
701103	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 20%

CAPÍTULO 10 - ANEXOS

2062	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+ focal	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+ focal	BCL2-	Ki-67 1%
------	---------	-------	--------	-------------	-------	-------	--------	------------	-------	----------

**Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas congénitos (NICH):**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	VEGF	CD34	CD31	FVIII	Actina	BCL2	Ki-67
301795	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 <1%
400807	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2+ focal	Ki-67 8%
400840	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2+ focal	Ki-67 9%
403404	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF-	CD34+	CD31-	FVIII+	Act+ focal	BCL2-	Ki-67 <1%
603350	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2-	Ki-67 2%

**Características imuno-histoquímicas dos angiomas em tufos:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	VEGF	CD34	CD31	FVIII	Actina	BCL2	Ki-67
301959	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 10%
400006	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 9%
501997	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 10%
502387	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 9%
601957	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 10%
100449	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 10%
98	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD34+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 10%
802387	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	VEGF+	CD34+	CD34+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 6%

**Características imuno-histoquímicas dos hemangioendoteliomas kaposiformes:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	CD34	CD31	Actina
400805	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	CD34+	CD34+	Act+
100285	Glut1 -	TW1 +	D2-40+	CD34+	CD34+	Act+

**Características imuno-histoquímicas dos granulomas piogénicos:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	VEGF	CD34	CD31	FVIII	Actina	BCL2	Ki-67
9902873	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 25%
421	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 5%
1398	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2+	Ki-67 25%
1471	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 20%
1607	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 10%
100292	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+ focal	BCL2+	Ki-67 5%
100534	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act-	BCL2+	Ki-67 20%
101877	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+ focal	BCL2+	Ki-67 30%
101991	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 20%

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

102222	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 20%
102507	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+ focal	Ki-67 20%
102551	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2+	Ki-67 20%
900778	Glut1 -	TW1 +	D2-40-	VEGF+	CD34+	CD31+	FVIII+	Act+	BCL2-	Ki-67 4%

**Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas verrucosos:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	D34	CD31
00/1994	+	+	-	+	+
005/2008	+	+	+ vasos da superfície	+	+
002/2727	+	+ focal	-	+	+
006/3263	+	+ focal	-	+	+
12/378	+	+	-	+	+

**Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas microvenulares:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40
900949/01	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
922584/01	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
863996/00	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
138420/05	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
710591/07	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
214027/05	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
767578/00	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
334786/08	Glut1 -	TW1 +	D2-40-
65447/08	Glut1 -	TW1 +	D2-40-

**Características imuno-histoquímicas das malformações linfáticas:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40
803768	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
803155	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
802565	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
802362	Glut1 -	TW1 -	D2-40+ focal
801798	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
801444	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
801281	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
801081	Glut1 -	TW1 -	D2-40+ focal
800706	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
800497	Glut1 -	TW1 -	D2-40+
800046	Glut1 -	TW1 -	D2-40+

**Características imuno-histoquímicas das malformações venosas:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40
102861	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
801003	Glut1 -	TW1 -	Não efetuado
802895	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
803185	Glut1 -	TW1 -	Não efetuado
803365	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
900016	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
901359	Glut1 -	TW1 -	Não efetuado
901754	Glut1 -	TW1 -	Não efetuado
600444	Glut1 -	TW1 -	Não efetuado

**Características imuno-histoquímicas das malformações capilares:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40
700533	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
500164	Glut1 -	TW1 -	D2-40-

**Características imuno-histoquímicas das malformações arteriovenosas:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40
B-3100	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
B-3101	Glut1 -	TW1 -	D2-40-

CAPÍTULO 10 - ANEXOS

B-3102	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
B-3103	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
B-3104	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
1737	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
101355	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
901072	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
B-3105	Glut1 -	TW1 -	D2-40-

**Características imuno-histoquímicas das malformações glomovenosas:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40
102770	Glut1 -	TW1 -	D2-40-
803451	Glut1 -	TW1 -	D2-40-

**Características imuno-histoquímicas das malformações mistas:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40
400822	Glut1 -	TW1 -	D2-40+ focal
602464	Glut1 -	TW1 -	D2-40+ focal

**Características imuno-histoquímicas dos hemangiomas hobnail:**

Caso Nº	GLUT1	TW1	D2-40	Ki-67	LNA HHV-8
1	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
2	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
3	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
4	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
5	Glut1 -	TW1 -	D2-40+ focal	< 1%	LNA HHV-8 -
6	Glut1 -	TW1 -	D2-40+ focal	< 1%	LNA HHV-8 -
7	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
8	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
9	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
10	Glut1 -	TW1 -	D2-40+	< 1%	LNA HHV-8 -
11	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
12	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
13	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
14	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
15	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
16	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
17	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
18	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
19	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
20	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
21	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
22	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
23	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
24	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
25	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
26	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
27	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
28	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
29	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
30	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
31	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
32	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
33	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
34	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
35	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
36	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
37	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
38	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
39	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
40	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
41	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
42	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
43	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
44	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
45	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
46	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado

ESTUDO HISTOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS TUMORES VASCULARES BENIGNOS E MALFORMAÇÕES VASCULARES NA INFÂNCIA

47	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
48	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
49	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
50	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
51	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado
52	Não efetuado	TW1 -	Não efetuado	Não efetuado	Não efetuado

**Características imuno-histoquímicas dos angioqueratomas:**

Lâmina Nº	GLUT1	TW1	D2-40	Podoplanina	Prox1	ERG1
9600130	-	-	+	+	+	+
9100126	-	-	+ focal	+ focal	+	+
920977	+ focal	-	+ focal	+	+	+
9902579	-	-	+ focal	+ focal	+ focal	+
9701365	-	-	+ focal	+ focal	+	+
9000080	-	-	+ focal	-	-	+
9000195	-	-	+ focal	+ focal	+ focal	+ focal
9001628	-	-	+ focal	+ focal	+	+
9501217	-	-	-	-	+	+ focal
0701407	-	-	-	+	+	+
9201535	-	-	+	+ focal	+ focal	+
9901389	-	-	+	+ focal	-	+
9902298	-	-	+	+ focal	+ focal	+
9700801	-	-	-	+ focal	+ focal	+