



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR - Hemangioma verrucoso o malformación venosa verrucosa? Hacia una clasificación asentada en el estudio genético



Verrucous Hemangioma or Verrucous Venous Malformation? Towards a Classification Based on Genetic Analysis

N. Knöpfel^{a,*} y P.H. Hoeger^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^b Servicio de Pediatría y Dermatología Pediátrica, Katholische Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, Alemania

PALABRAS CLAVE

Hemangioma verrucoso;
Malformación venosa verrucosa;
MAP3K3

KEYWORDS

Verrucous hemangioma;
Verrucous venous malformation;
MAP3K3

Para optimizar la investigación en el campo de las anomalías vasculares es primordial partir de una clasificación con una nomenclatura precisa y universal. La *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) fue creada en 1992 con el objetivo de consensuar el conocimiento de las lesiones vasculares entre los profesionales de distintas especialidades médicas (pediatras, dermatólogos, cirujanos vasculares y plásticos, radiólogos y patólogos, entre otros), y es extraordinario el avance científico alcan-

zado durante los últimos años. La clasificación fue revisada en abril de 2014 (Melbourne), reconociéndose que existen todavía anomalías vasculares de las que no está claramente definido su carácter malformativo o tumoral. El denominado hemangioma verrucoso (HV) es un ejemplo de ello (tabla 1). Imperial y Helwig fueron los que inicialmente consideraron el HV como una variante de malformación vascular que se extiende hasta el tejido subcutáneo y que secundariamente desarrolla una acantosis reactiva de la epidermis e hiperqueratosis¹. Sus características clínicas recuerdan a una malformación vascular, lo que ha llevado a que ciertos autores propongan el término «malformación vascular hiperqueratósica» o «malformación verrucosa». Por otro lado, presenta vasos con paredes engrosadas y membrana basal multilamelada, y un perfil inmunohistoquímico positivo para WT1 y GLUT1 que induce a clasificarlo como hemangioma^{2,3}.

Recientemente, un grupo de investigadores del prestigioso *Boston Children's Hospital, Harvard Medical School* han publicado el descubrimiento de una mutación somática tipo *missense* en la proteína activada por mitógenos kinasa kinasa 3 (MAP3K3) causante del HV, y concluyen que la genética reafirma que se trata de una malformación venosa⁴. Los autores realizaron secuenciación completa del exoma e investigaron la presencia de mutaciones somáticas afectando a un mismo gen en muestras de HV en 6 individuos no emparentados. En 3 de los 6 individuos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nicole.knopfel@gmail.com (N. Knöpfel).

Tabla 1 Distinción entre malformación vascular y tumor vascular-hemangioma. Características del hemangioma verrucoso

	Malformación vascular	Hemangioma	Hemangioma verrucoso
Presentación	Mayoría al nacimiento	Mayoría tras nacimiento	Mayoría al nacimiento o infancia temprana
Crecimiento	Proporcional al crecimiento del individuo	Exponencial y transitorio	Proporcional al crecimiento del individuo. Aparición con el tiempo de hiperqueratosis y lesiones satélite
Regresión espontánea	No	Sí	No
Proliferación endotelial	No	Sí	Sí
Marcadores inmunohistoquímicos	WT1 negativo	WT1 positivo GLUT1 positivo	WT1 positivo GLUT1 positivo D2-40 negativo Prox1 negativo

D2-40 y Prox1: ambos marcadores para vasos linfáticos; GLUT1: Glucose transporter protein-1; WT1: Wilms tumor 1.

encontraron una mutación somática *missense* en el gen *MAP3K3* (c.1323C>G [p.Iso441Met]), que posteriormente fue validado a través de *droplet digital* PCR (ddPCR). Adicionalmente, analizaron el ADN procedente de muestras de otros 4 casos de HV mediante ddPCR, y encontraron la misma mutación en 3 casos. No se observó esta mutación en tejido sano o saliva de los individuos afectados, y tampoco en otras anomalías vasculares que incluyeron hemangiomas, malformaciones capilares, malformaciones linfáticas y malformaciones arteriovenosas. Los resultados vienen respaldados por estudios realizados en ratones modificados genéticamente que han demostrado el papel de la vía de la proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK) en la proliferación y supervivencia de las células endoteliales durante el desarrollo embrionario⁵. La MAP3K3 es una proteína que participa en la cascada de señalización de la *angiopoyetina-1* (ANG1) y *tunica intima endotelial kinasa-2* (TIE2), esta última implicada en las malformaciones venosas con una herencia autosómica dominante y en malformaciones venosas esporádicas.

En conclusión, la identificación de una mutación genética en la cascada final de la vía molecular Ang1-TIE2 causante de las malformaciones venosas presenta un punto de inflexión en esta entidad que ha ocasionado

una gran confusión en la literatura. Por una parte, este hallazgo ratifica que el llamado hemangioma verrucoso tiene unas características clínico-evolutivas y una genética sugestivas de malformación venosa, a pesar de su reactividad frente a los marcadores inmunohistoquímicos WT1 y GLUT1. Por otra parte, abre esperanzas a una terapéutica dirigida.

Bibliografía

1. Imperial R, Helwig EB. Verrucous hemangioma. A clinicopathologic study of 21 cases. *Arch Dermatol.* 1967;96:247-53.
2. Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: Benign vascular tumours other than infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2014;171:466-73.
3. Trindade F, Torrelo A, Requena L, Tellechea O, Del Pozo J, Sacristán F, et al. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol.* 2013;40:472-6.
4. Couto J, Vivero M, Kozakewich H, Taghinia AH, Mulliken JB, Warman ML, et al. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet.* 2015;96:480-6.
5. Deng Y, Yang J, McCarty M, Su B. MEKK3 is required for endothelium function but is not essential for tumor growth and angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293:C1404-11.