



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Relevancia clínica de los angiomas en cereza

N. Pastor-Tomás^{a,*}, J. Bañuls^b y E. Nagore^c



^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Elda, Elda, Alicante, Escuela de Doctorado, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, València, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

^c Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, València, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, València, España

Recibido el 13 de julio de 2022; aceptado el 24 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Angioma en cereza;
Angioma senil;
Fármaco;
Cáncer;
Melanoma;
Inmunosupresión

Resumen Los angiomas en cereza son los tumores vasculares cutáneos más frecuentes. Son muy prevalentes en la población general y esta prevalencia aumenta con la edad. Aunque, en sus primeras descripciones en la literatura, a finales del siglo XIX, se relacionaron con el cáncer, dicha asociación no pudo demostrarse posteriormente por lo que, durante muchas décadas, se han considerado unas lesiones asociadas al proceso del envejecimiento sin otro significado clínico particular. Sin embargo, en los últimos años, han sido objeto de un mayor interés al ser publicados algunos estudios que muestran una asociación con la exposición a diversos tóxicos y fármacos, enfermedades malignas y no malignas y la inmunosupresión que pueden ayudar a conocer mejor su etiopatogenia y su relevancia clínica.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cherry angioma;
Senile angioma;
Drugs;
Cancer;
Melanoma;
Immunosuppression

Clinical Relevance of Cherry Angiomas

Abstract Cherry angiomas are the most common vascular tumors of the skin. They are particularly prevalent in the general population and become more common with age. Although an association with cancer was suggested at the end of the 19th century, when these tumors were first described, it could not be demonstrated. For many decades, therefore, cherry angiomas were considered to have no clinical relevance other than their association with age. A number of studies in recent years, however, have shown a link between cherry angiomas and exposure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nataliaderma@gmail.com (N. Pastor-Tomás).

to various toxic substances and medications, benign and malignant diseases, and immunosuppression, rekindling interest in these lesions and providing clues for a better understanding of their etiology, pathophysiology, and clinical relevance.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los angiomas en cereza, también denominados angiomas capilares, angiomas seniles o puntos de Campbell de Morgan son los tumores vasculares cutáneos más frecuentes. Clínicamente son unas pápulas redondas u ovales, cupuliformes, de un color rojo brillante o púrpura, con un tamaño variable que oscila desde apenas ser visibles hasta varios milímetros de diámetro. Algunas lesiones pueden ser polipoides. Se desarrollan preferentemente en el tronco y la parte proximal de las extremidades y son poco frecuentes en las zonas acrales y la cara. Afectan a ambos sexos por igual, pueden tener un carácter familiar¹ y, aunque se pueden desarrollar durante la adolescencia, generalmente aparecen a partir de la tercera década para aumentar en número a lo largo de la vida. Su etiopatogenia, sin embargo, aún no se conoce bien.

La primera referencia breve a estas lesiones se encuentra en el libro *On the Origin of Cancer* del cirujano Campbell de Morgan publicado en 1872. En él, el autor describió estas lesiones como unas «pequeñas excrecencias verrugosas, vasculares o dermoides» que aparecían en pacientes con cáncer². Leser y Trélat también creyeron que la incidencia de estas lesiones era mayor en los pacientes con cánceres internos, sugiriendo un significado clínico, especialmente cuando aparecían en la vida adulta temprana y en gran número³. En 1909, Sampson Handley destacó en un artículo que la creencia común existente, hasta ese momento, sobre la relación de los angiomas en cereza con el cáncer, no estaba debidamente fundamentada². Murison et al.², en 1947, llevaron a cabo un estudio sobre angiomas en cereza en 1.300 pacientes de 3 hospitales y encontraron que el número y tamaño de los angiomas aumentaban con la edad. Aunque los angiomas fueron ligeramente más frecuentes en los pacientes con cáncer que en los pacientes con enfermedades no malignas, esta diferencia no fue lo suficientemente importante como para tener relevancia clínica. Otros autores estuvieron de acuerdo con Murison sobre la ausencia de relación de los angiomas en cereza con el cáncer considerándolos como un proceso normal asociado al envejecimiento y no relacionado con ninguna otra patología^{4,5}.

Desde entonces, esta última postura ha sido la más aceptada en la comunidad científica de forma que, durante mucho tiempo, el estudio de estas lesiones respecto a su etiopatogenia y su significado clínico ha sido muy escaso a pesar de su alta prevalencia. No obstante, en los últimos años, debido a la aparición de publicaciones que describen una posible asociación con la exposición a ciertos tóxicos y fármacos, con algunas enfermedades, con la inmunosupresión y el cáncer, han vuelto a ser objeto de interés (tabla 1).

Asociación con agentes tóxicos y fármacos

El desarrollo de angiomas en cereza eruptivos se ha descrito como consecuencia de un daño cutáneo grave después de la exposición a agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas y sulfuradas)⁶⁻⁸ y otros agentes tóxicos (2-butoxi-etanol, bromuros)^{9,10}.

El gas mostaza es una mostaza sulfurada empleada como arma química. Como agente vesicante provoca graves lesiones ampollas en la piel. Se ha sugerido que, tras la exposición a este agente, los angiomas se desarrollarían por la liberación de citocinas proangiogénicas durante el proceso reparativo epidérmico, aunque sin descartar un efecto sobre el ADN celular⁸. Askari et al.⁷ llevaron a cabo un estudio en individuos iraníes expuestos y no expuestos al gas mostaza con y sin angiomas en cereza en el que analizaron los niveles séricos de prolactina (PRL) y otras citocinas que intervienen en la regulación de la angiogénesis durante varios procesos fisiopatológicos como el crecimiento tumoral, la cicatrización de heridas, la inflamación y la isquemia (proteína quimiotáctica de monocitos 1 [MCP-1/CCL2], ligando 5 de quimiocina [RANTES/CCL5], interleucina (IL) 8 (IL-8/CXCL8) y fractalquina/CX3CL1 [ligando 1 de quimiocina]) hallando niveles significativamente menores de PRL y significativamente mayores de CCL2 entre el grupo expuesto al gas mostaza con angiomas frente al expuesto sin angiomas. La forma 16K-PRL es capaz de inhibir la angiogénesis in vivo e in vitro⁷ y CCL2 interviene en el proceso de angiogénesis⁷.

Las mostazas nitrogenadas, aunque también se han usado como armas químicas, se han empleado más como agentes quimioterápicos tópicos para el tratamiento de los linfomas T cutáneos y el vitiligo. Se ha descrito la aparición de angiomas en cereza en pacientes con vitiligo tratados tópicamente con mostazas nitrogenadas⁶. Se cree que la aparición de angiomas en estos pacientes respondería más a los efectos mutagénicos de las mostazas nitrogenadas sobre el ADN celular, lo que explicaría el aumento de la proliferación de las células endoteliales⁶.

La aparición de múltiples angiomas también se ha descrito con otros fármacos. Así, se ha observado en un paciente con psoriasis tratado con ciclosporina¹¹ y en pacientes tratados con ramucirumab^{12,13}. La liberación del factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF (del inglés, *vascular endothelial growth factor*) por las placas de psoriasis y la inmunosupresión debida a la ciclosporina fueron las hipótesis sugeridas en el caso asociado a ciclosporina. El ramucirumab es un fármaco empleado por sus propiedades antiangiogénicas en el tratamiento del cáncer gástrico, colorrectal y no microcítico de pulmón. Se une selectivamente al dominio extracelular del receptor 2 del

Tabla 1 Tabla resumen de las asociaciones clínicas de los angiomas en cereza: posibles mecanismos etiopatogénicos que las respaldarían y casos publicados en la literatura

Asociaciones	Posibles mecanismos etiopatogénicos	Casos publicados/literatura
<i>Tóxicos y fármacos</i>		
Alquilantes (mostazas nitrogenadas/gas mostaza) ⁶⁻⁸	Producen un daño cutáneo grave que aumenta la liberación de factores proangiogénicos como respuesta Posible efecto mutagénico sobre el ADN celular que aumenta la proliferación de células endoteliales	Publicados casos aislados/serie de casos
2-butoxietanol ⁹		En una publicación, tras la exposición aguda, 6 de 7 individuos desarrollaron múltiples angiomas eruptivos
Bromuros ¹⁰		Solo descrita la asociación en 2 técnicos de laboratorio expuestos de forma crónica
Ciclosporina ¹¹	Producción de VEGF por las placas de psoriasis y a la inmunosupresión	Un caso asociado al tratamiento de la psoriasis
Ramucirumab ¹²⁻¹⁴	Regula al alza vías angiogénicas no mediadas por VEGF (FGF) Mutaciones en el gen KDR que codifica para VEGFR2 puede conferir una ventaja proliferativa La asociación con quimioterápicos, por ejemplo, taxanos, puede activar otros factores proangiogénicos	Publicados casos aislados
Tamsulosina ¹⁵	Bloquea los receptores alfa1A y alfa1D adrenérgicos produciendo vasodilatación	Asociación encontrada en un estudio de casos y controles
Clopidogrel ¹⁵	Propiedades antiangiogénicas	Efecto protector frente al desarrollo de angiomas encontrado en un estudio de casos y controles
<i>Patologías no malignas</i>		
Embarazo/diabetes/dislipidemia/acromegalia ^{5,16-18}		Publicados estudios de casos y controles/series de casos
<i>Inmunosupresión y cáncer</i>		
Virus herpes humano 8 ¹⁹	Induce actividad neoangiogénica en las células infectadas Induce la expresión de factores celulares con actividad proangiogénica (VEGF, MCP-1, ATF4, mTOR y ANGPTL4) Asociado con estados de inmunosupresión	En un estudio se detectó VHH8 en el 52,9% de las muestras de sujetos con múltiples angiomas frente a ningún caso de los sujetos con pocos angiomas
Enfermedad multicéntrica de Castleman ²⁰	Hiperproducción de IL-6 que conduce a la proliferación de células B y la secreción de VEGF	Descritos casos aislados
EICH crónico ²¹	Puede liberar factores angiogénicos (VEGF y FGF) La terapia inmunosupresora utilizada puede desempeñar un papel en la asociación	Descritos casos aislados
Cáncer extracutáneo/cáncer de piel no melanoma ²⁵⁻²⁷		Asociación descrita en algunos estudios de casos y controles
Melanoma uveal ^{23,24}	Se han identificado mutaciones somáticas en GNAQ y GNA11 en angiomas en cereza que comparte el melanoma uveal	En un estudio, los pacientes con melanoma uveal tuvieron una mayor prevalencia de angiomas en cereza comparado con la población general

Tabla 1 (continuación)

Asociaciones	Posibles mecanismos etiopatogénicos	Casos publicados/literatura
Melanoma cutáneo ²⁶⁻³⁰	Las mutaciones activadoras de la proliferación o en genes de los mecanismos de reparación del ADN inducidas por la RUV podrían desempeñar un papel en el desarrollo de los angiomas La susceptibilidad genética para tener angiomas en cereza también podría desempeñar un papel si se asociara con vías implicadas en la etiopatogénesis del cáncer/melanoma	Se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de múltiples angiomas en cereza y la historia de melanoma en varios estudios de casos y controles En un estudio de cohortes, se encontró una asociación significativa entre la presencia de múltiples angiomas en cereza y el desarrollo de un segundo melanoma

ANGPTL4: angiopoyetina tipo 4; FGF: *fibroblast growth factor* o factor de crecimiento de los fibroblastos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; mTOR: diana de rapamicina de células de mamífero; RUV: radiación ultravioleta; VEGF: *vascular endothelial growth factor* o factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR2: receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular; VHH8: virus herpes humano 8.

VEGF (VEGFR2) bloqueando los efectos proangiogénicos del VEGF¹². El desarrollo de angiomas durante el tratamiento con ramucirumab es un efecto adverso paradójico poco frecuente. Aunque se desconoce el mecanismo por el que este fármaco puede inducir tumores vasculares cutáneos, un caso fue atribuido a una mutación en *KDR* (que codifica para el VEGFR2) confiriéndole una ventaja proliferativa, sin descartar la regulación al alza de otras vías angiogénicas complementarias no mediadas por VEGF como el factor de crecimiento de los fibroblastos o FGF (del inglés, *fibroblast growth factor*)¹⁴. La inmunosupresión¹² y la asociación con otros quimioterápicos como los taxanos¹³ han sido otros mecanismos propuestos. La asociación de ramucirumab con paclitaxel puede conducir a un desequilibrio entre la inhibición de la angiogénesis y otros factores proangiogénicos activados por paclitaxel¹³. La mayoría de los casos que desarrollaron angiomas asociados al tratamiento con ramucirumab se han descrito en la cabeza y el cuello. Choi et al.¹³ consideran que la RUV podría haber contribuido al desarrollo de los angiomas en áreas expuestas al sol ya que la RUV puede inducir angiogénesis al regular al alza el VEGF y a la baja el inhibidor endógeno de la angiogénesis, trombospondina 1.

Nazer et al.¹⁵ llevaron a cabo un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo asociados con los angiomas en cereza. La exposición a tamsulosina se asoció de forma independiente y significativa con los angiomas (OR 3,5; IC del 95% 1,4-8,9; p=0,009), mientras que la de clopidogrel tuvo un efecto protector (OR 0,3; IC del 95% 0,1-0,9; p=0,028). La tamsulosina bloquea selectivamente a los receptores alfa1A y alfa1D adrenérgicos produciendo una relajación de la musculatura lisa en la próstata y la vejiga, aunque también puede actuar sobre los vasos sanguíneos provocando una vasodilatación mientras que clopidogrel recientemente ha demostrado tener un efecto antiangiogénico¹⁵.

Asociación con otros procesos y enfermedades no malignas

Los angiomas en cereza también se han relacionado con el embarazo¹⁶, con la diabetes mellitus⁵ y con trastornos

del perfil lipídico¹⁷. En un estudio de casos y controles, los pacientes diabéticos tuvieron un mayor número de angiomas en cereza que los no diabéticos⁵. En otro estudio, Darjani et al.¹⁷ encontraron que las medias de niveles de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad fueron significativamente mayores entre los pacientes con angiomas comparado con los pacientes sin angiomas. Para estos autores, el desarrollo de angiomas podría responder a la producción endógena de factores angiogénicos en respuesta a la elevación de factores aterogénicos. Sin embargo, el estudio de Nazer et al.¹⁵ no halló ninguna asociación entre la presencia de angiomas en cereza y el embarazo, la diabetes y la dislipidemia, así como tampoco con otras enfermedades evaluadas, como las enfermedades coronarias, los accidentes cerebrovasculares, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad tiroidea, la enfermedad renal crónica y la cirrosis.

También se ha descrito que los angiomas en cereza tienen una mayor prevalencia en los pacientes acromegálicos que en la población general¹⁸.

Asociación con la inmunosupresión y el cáncer

Los angiomas en cereza se han asociado con el virus herpes humano 8 (VHH8)¹⁹. El VHH8 es el agente etiológico del sarcoma de Kaposi (SK) y se ha asociado con otras neoplasias entre las que destacan algunos trastornos linfoproliferativos raros, como la enfermedad multicéntrica de Castleman (EMC) y el linfoma primario de cavidades¹⁹. Es un virus oncogénico, principalmente en situaciones de inmunosupresión, que induce una fuerte actividad neoangiogénica en las células infectadas, pero además produce una reprogramación de la transcripción celular induciendo la expresión de factores celulares con actividad proangiogénica como VEGF, MCP-1, ATF4 o factor de transcripción activador 4, mTOR o diana de rapamicina en células de mamífero y angiopoyetina tipo 4¹⁹.

Estas propiedades proangiogénicas son las que han llevado a investigar si VHH8 pudiera estar implicado en la patogénesis de otras lesiones proliferativas vasculares distintas del SK. Borghi et al.¹⁹ estudiaron la asociación entre

la infección por el VHH8 y distintas lesiones cutáneas vasculares en una serie de 29 individuos (17 muestras de individuos con múltiples angiomas en cereza, 2 muestras de individuos con escasos angiomas en cereza [forma paucilesional], 4 nódulos de SK clásico, un angioqueratoma genital, 2 granulomas piogénicos y 3 muestras de piel sana). En el 100% de los casos con SK y en el 52,9% de las muestras pertenecientes a sujetos con múltiples angiomas capilares se detectó la presencia de VHH8 frente a ningún caso detectado en la forma paucilesional de angiomas en cereza ni en las muestras de piel sana. Para estos autores, el VHH8, más que un papel directo en el desarrollo de los angiomas en cereza, podría actuar como un cofactor en un contexto de inmunosupresión local o sistémica¹⁹.

Aunque una gran parte de casos de EMC se asocian a la infección por VHH8, también se ha descrito la erupción de múltiples angiomas en cereza en un paciente con EMC no infectado por VHH8. En este caso, la aparición de los angiomas se atribuyó a la hiperproducción de IL-6 que conduce a la proliferación de células B y la secreción de VEGF²⁰.

La aparición de angiomas también ha sido descrita en pacientes con EICH crónico esclerodermiforme²¹. Los posibles mecanismos etiopatogénicos sugeridos para el desarrollo de angiomas en estos pacientes son la liberación de factores angiogénicos como VEGF y FGF sin descartar la inmunosupresión asociada al uso concomitante de otros fármacos como la ciclosporina²¹.

La asociación de los angiomas en cereza con el cáncer en general y el cáncer cutáneo en particular es un tema controvertido ya que son lesiones muy prevalentes en la población general. Sin embargo, en los últimos años, algunos autores han encontrado indicios de una posible asociación.

A nivel molecular, se han encontrado niveles bajos de microARN-424 (miARN-424) y niveles elevados de MEK1 o ciclina E1 en los angiomas seniles que pueden llevar a la proliferación celular anormal de estos tumores²². También, recientemente, se han detectado mutaciones somáticas activadoras en *GNAQ* y *GNA11* en una serie de angiomas en cereza que también comparten el melanoma uveal, el nevus azul y el melanoma asociado a nevus azul, aunque las mutaciones en *GNA14* se han descrito como las más frecuentes²³. Paolino et al.²⁴ encontraron que el 63% de una serie de 33 pacientes con melanoma uveal tuvieron más de 10 angiomas en cereza, una prevalencia mayor que la encontrada en la población general (41-48%).

En un estudio que evaluó la presencia de angiomas en cereza en la piel del tórax de 50 pacientes con un cáncer de mama unilateral se encontró un número significativamente mayor de angiomas en la mama afectada que en la contralateral²⁵.

Borghini et al.²⁶ encontraron que la edad avanzada, la terapia inmunosupresora, los cánceres cutáneos (melanoma y cáncer de piel no melanoma) y los cánceres extracutáneos fueron los factores asociados significativamente a la presencia de múltiples angiomas en cereza (> 30) en un estudio transversal con 1.302 pacientes.

En una segunda fase del estudio se evaluó la asociación entre los angiomas en cereza y el cáncer cutáneo²⁷. Se encontró una asociación significativa entre la presencia de al menos 10 angiomas en cereza (forma arbitrariamente denominada «eruptiva» por los autores) y el melanoma en

los pacientes de 50 años o menos (OR 6,9; IC del 95% 4,0-11,9) y en el grupo etario intermedio de 51-70 años, aunque menos potente (OR 1,9; IC del 95% 1,2-2,9), perdiendo su significación en los mayores de 70 años. La asociación entre los angiomas eruptivos y otros cánceres, tanto cutáneos no melanoma como extracutáneos también fue significativamente mayor entre los pacientes más jóvenes. La exposición a una terapia inmunosupresora fue la variable que se asoció de forma más evidente con los angiomas en cereza.

En otro trabajo reciente de este grupo, la presencia de al menos 10 angiomas en cereza se asoció nuevamente con el melanoma en todos los grupos de edad, aunque con más fuerza entre los pacientes con una edad igual o menor a 40 años. Además, la magnitud de la asociación fue similar a la encontrada para la presencia de más de 2 nevos atípicos (OR 2,1; IC del 95% 1,6-2,7 para los nevos atípicos y OR 2,3; IC del 95% 1,7-2,9 para los angiomas en cereza)²⁸.

De los 2 últimos estudios de estos autores caben destacar algunas limitaciones. En primer lugar, fueron estudios retrospectivos, no pudiendo saber si los angiomas precedieron o no al desarrollo del melanoma, se llevaron a cabo en unidades dermatológicas especializadas en melanoma, por lo que no se puede descartar un sesgo de selección y no se analizaron otras posibles variables relacionadas con la aparición de angiomas, lo que podría hacer que los angiomas actuaran como factores de confusión. La utilización del término «angiomas eruptivos» para definir la presencia de 10 angiomas o más es confuso porque «eruptivo» hace referencia a la aparición de las lesiones en un corto espacio de tiempo y además la elección arbitraria de un punto de corte (en este caso muy bajo) para clasificar a los pacientes con muchos y pocos angiomas podría llevar a resultados diferentes de haber elegido otro punto de corte.

Betz-Stablein et al.²⁹ publicaron un estudio cuyo objetivo era describir la frecuencia y localización anatómica de los angiomas en cereza en 163 individuos de la población general de Brisbane (Australia) y su asociación con algunas características clínicas, demográficas, fenotípicas y de exposición solar. Estas características fueron recogidas a través de un cuestionario basal y la localización y el número de angiomas mediante un escáner de cuerpo completo 3D. En el modelo multivariado, el sexo masculino, la edad avanzada, la piel clara, la ascendencia caucásica distinta de la británica/irlandesa, los ojos verdes o de color avellana, así como la historia personal de melanoma se asociaron significativamente con un incremento en el número de angiomas. Los individuos con una historia personal de melanoma fueron los que tuvieron una mayor asociación con el número de angiomas; tuvieron 3 veces más angiomas que los individuos sin melanoma.

En un estudio longitudinal publicado recientemente por nosotros, la presencia de más de 50 angiomas en cereza (ajustada por edad) fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un segundo melanoma en pacientes con melanoma esporádico (HR 3,9; IC del 95% 1,7-9,1)³⁰.

Conclusiones

Aunque las primeras referencias sobre los angiomas en cereza en la literatura científica los relacionaron con el cáncer, estudios posteriores no pudieron demostrarlo. El hecho

de ser lesiones muy prevalentes en la población general que pueden encontrarse en individuos sanos y la creencia generalizada, desde hace más de un siglo, de que son lesiones clínicamente irrelevantes, han impedido conocer bien su etiopatogenia y su verdadero significado clínico al existir muy pocos trabajos que los analicen. Sin embargo, en los últimos años, se ha encontrado cierta evidencia epidemiológica de su asociación con la exposición a diversos tóxicos y fármacos, con algunas enfermedades no malignas y sobre todo con el cáncer y la inmunosupresión. Para muchas de estas asociaciones, el desarrollo de angiomas en cereza respondería a un desequilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos con un predominio de los primeros. Para la asociación con el cáncer cutáneo, aunque no hay datos que lo demuestren, la posible influencia de mutaciones activadoras de la proliferación inducidas por la RUV podría desempeñar un papel en el desarrollo de los angiomas. Otros factores, como la susceptibilidad genética a presentarlos, no esclarecida hasta la fecha, también podrían desempeñar un papel si además afectaran a vías implicadas en la etiopatogénesis del cáncer.

Sin embargo, la verdadera relevancia clínica de los angiomas en cereza deberá ser aclarada en futuros estudios sobre sus factores de riesgo y en estudios epidemiológicos que incluyan esta característica en diferentes contextos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gao X-H, Wang L-L, Zhang L, Hong Y-X, Wei H, Chen H-D. Familial nevus flammeus associated with early onset cherry angiomas. *Int J Dermatol*. 2008;47:1284–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03855.x>.
- Murison A, Sutherland J, Williamson A. De Morgan's spots. *Br Med J*. 1947;1:634–6, <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.1.4505.634>.
- Wertheim L. De Morgan's Spots. *Br Med J*. 1947;1:824, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.4509.824-a>.
- Weber F, Handley W. De Morgan's spots. *Br Med J*. 1947;1:864, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.4510.864>.
- Shah K, Shah A, Shah P. Campbell de Morgan's spots in diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 1966;78:493–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1966.tb12256.x>.
- Ma H, Zhao G, Shi F, Wang Y. Eruptive cherry angiomas associated with vitiligo: Provoked by topical nitrogen mustard? *J Dermatol*. 2006;33:877–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00200.x>.
- Askari N, Vaez-Mahdavi M-R, Moaiedmohseni S, Khamsepour A, Soroush M-R, Moin A, et al. Association of chemokines and prolactin with cherry angioma in a sulfur mustard exposed population — Sardasht-Iran cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2013;17:991–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2012.12.016>.
- Firooz A, Komeili A, Dowlati Y. Eruptive melanocytic nevi and cherry angiomas secondary to exposure to sulfur mustard gas. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:646–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70460-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70460-3).
- Raymond LW, Williford LS, Burke WA. Eruptive cherry angiomas and irritant symptoms after one acute exposure to the glycol ether solvent 2-butoxyethanol. *J Occup Environ Med*. 1998;40:1059–64, <http://dx.doi.org/10.1097/00043764-199812000-00005>.
- Cohen AD, Cagnano E, Vardy DA. Cherry angiomas associated with exposure to bromides. *Dermatology*. 2001;202:52–3, <http://dx.doi.org/10.1159/000051587>.
- De Felipe I, Redondo P. Eruptive angiomas after treatment with cyclosporine in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol*. 1998;134:1487–8, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.134.11.1487>.
- Espinosa Lara P, Medina-Puente C, Riquelme-Oliveira A, Jimenez-Reyes J. Eruptive cherry angiomas developing in a patient treated with ramucirumab. *Acta Oncol*. 2018;57:709–11, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1410287>.
- Choi J, Byun H, Lee J, Park J. Multiple cherry angiomas and pyogenic granuloma in a patient treated with ramucirumab and paclitaxel. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86:199–202, http://dx.doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_184.19.
- Lim Y, Odell I, Ko C, Choate K. Somatic p.T771R KDR (VEGFR2) mutation arising in a sporadic angioma during ramucirumab therapy. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1240–3, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1925>.
- Nazer R, Bashihab R, Al-Madani W, Omair A, AlJasser M. Cherry angioma: A case-control study. *J Fam Community Med*. 2020;27:109–13, <http://dx.doi.org/10.4103/jfcm.JFCM.293.19>.
- Barter R, Letterman G, Schurter M. Hemangiomas in pregnancy. *Am J Obs Gynecol*. 1963;87:625–35, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(63\)90056-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(63)90056-5).
- Darjani A, Rafiei R, Shafaei S, Rafiei E, Eftekhari H, Alizade N, et al. Evaluation of lipid profile in patients with cherry angioma: A case-control study in Guilan. *Iran Dermatol Res Pr*. 2018;2018:4639248, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/4639248>.
- Akoglu G, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B. Cutaneous findings in patients with acromegaly. *Acta Dermatovenereol Croact*. 2013;21:224–9.
- Borghi A, Benedetti S, Corazza M, Gentili V, Ruina G, di Luca D, et al. Detection of human herpesvirus 8 sequences in cutaneous cherry angiomas. *Arch Dermatol Res*. 2013;305:659–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1346-5>.
- Fajgenbaum DC, Fajgenbaum D, Rosenbach M, van Rhee F, Nasir A, Reutter J. Eruptive cherry hemangiomas associated with multicentric Castleman disease: A case report and diagnostic clue. *JAMA Dermatology*. 2013;149:204–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.1552>.
- Adamski H, le Gall F, Cartron L, Dauriac C, Lancien G, Wechsler J, et al. Eruptive angiomas lesions associated with graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2003;149:667–8, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05504.x>.
- Nakashima T, Jinnin M, Etoh T, Fukushima S, Masuguchi S, Maruo K, et al. Down-regulation of mir-424 contributes to the abnormal angiogenesis via MEK1 and cyclin E1 in senile hemangioma: Its implications to therapy. *PLoS One*. 2010;5:e14334, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0014334>.
- Liau J, Lee J, Tsai J, Chen C, Chung Y, Wang Y. High frequency of GNA14 GNAQ y GNA11 mutations in cherry hemangioma: A histopathological and molecular study of 85 cases indicating GNA14 as the most commonly mutated gene in vascular neoplasm. *Mod Pathol*. 2019;32:1657–65, <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-019-0284-y>.
- Paolino G, Cicinelli M, Brianti P, Prezioso C, Bulotta A, Rizzo N, et al. Eruptive cherry angiomas and uveal melanoma: Beyond a simple association. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46:946–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000511101>.
- Guastafierro A, Verdura V, di Pace B, Faenza M, Rubino C. The influence of breast cancer on the distribution of cherry

- angiomas on the anterior thoracic wall: a case series study. *Dermatology*. 2019;235:65–70, <http://dx.doi.org/10.1159/000493974>.
26. Borghi A, Minghetti S, Battaglia Y, Corazza M. Predisposing factors for eruptive cherry angiomas: New insights from an observational study. *Int J Dermatol*. 2016;55:e598–600, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13330>.
27. Corazza M, Dika E, Maietti E, Musmeci D, Patrizi A, Borghi A. Eruptive cherry angiomas and skin melanoma: A fortuitous association? *Melanoma Res*. 2019;29:313–7, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000563>.
28. Borghi A, Dika E, Maietti E, Scuderi V, Forconi R, Patrizi A, et al. Eruptive cherry angiomas and skin melanoma: Further insights into an intriguing association. *Dermatology*. 2021;237:981–7.
29. Betz-Stablein B, Koh U, Edwards H, McInerney-Leo A, Janda M, Soyer H. Anatomic distribution of cherry angiomas in the general population. *Dermatology*. 2022;238:18–26, <http://dx.doi.org/10.1159/000517172>.
30. Pastor-Tomás N, Martínez-Franco A, Bañuls J, Peñalver JC, Traves V, García-Casado Z, et al. Risk factors for the development of a second melanoma in patients with cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2295–302, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16341>.