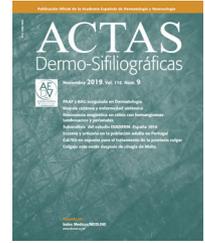




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

[Artículo traducido] Malformaciones vasculares: un enfoque histopatológico y conceptual

A. Fernandez-Flores^{a,b,c,*}, D. Cassarino^d e I. Colmenero^e

^a Departamento de Histopatología, Hospital Universitario El Bierzo, Ponferrada, León, España

^b Departamento de Patología Celular, Hospital de la Reina, Ponferrada, León, España

^c Departamento de Investigación, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidad de A Coruña, A Coruña, España

^d Los Angeles Medical Center (LAMC), Southern California Kaiser Permanente, Department of Dermatology, Los Ángeles, CA, EE. UU.

^e Departamento de Histopatología Pediátrica, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 17 de octubre de 2022; aceptado el 19 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Malformación vascular;
Anomalías vasculares;
ISSVA;
Hemangioma cavernoso;
Linfangioma

KEYWORDS

Vascular malformation;
Vascular anomalies;
ISSVA;
Cavernous hemangioma;
Lymphangioma

Resumen En el campo de las anomalías vasculares, distinguir entre malformaciones vasculares y tumores vasculares se ha vuelto esencial para un enfoque terapéutico correcto. Sin embargo, el diagnóstico diferencial entre estos 2 grupos no está siempre correctamente explicado en los textos clásicos, principalmente porque a muchas malformaciones vasculares se las conoce todavía con nombres antiguos que sugieren tumores vasculares. Asimismo, el conocimiento genético y patogénico de estas entidades se ha incrementado notablemente en las décadas recientes, de tal manera que investigadores y clínicos tienen ahora una mejor comprensión de las malformaciones vasculares. En este artículo, presentamos las principales claves histopatológicas para reconocer las malformaciones vasculares e identificarlas como tal. También contextualizamos tal información en el conocimiento clínico y patogénico para mejor comprensión de estas entidades.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Vascular Malformations: A Histopathologic and Conceptual Appraisal

Abstract In the field of vascular anomalies, distinguishing between vascular malformations and tumors has become crucial for a correct therapeutic approach. However, the differential diagnosis between these two groups is not always well explained in classical texts, mainly because many vascular malformations are still known with old names that suggest a tumoral nature. Also, genetic and pathogenic knowledge of these entities has greatly increased in recent decades, so researchers and clinicians now have a better understanding of vascular malformations.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.10.035>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dermatopathonline@gmail.com (A. Fernandez-Flores).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.10.039>

0001-7310/© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

In this paper, we present the main histopathological tips to recognize and identify a vascular malformation as such. We also contextualize such information in the clinical and pathogenic knowledge for a better understanding of these entities.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEDV. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Durante mucho tiempo, las anomalías vasculares se han estudiado y descrito utilizando tanto nombres como conceptos acuñados en el siglo XIX, incluso muchos de ellos por el propio Virchow. Varios de esos nombres sugerían la presencia de tumores: hemangioma cavernoso, linfangioma, higroma quístico, linfangiomatosis y hemangioma cirsoide. A pesar de ser inadecuados, estos nombres se encuentran muchas veces en textos clásicos e incluso en la literatura reciente.

En la década de 1990, la clasificación de las anomalías vasculares propuesta por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) realizó un aporte crucial: la división en 2 grandes grupos de anomalías vasculares, a saber, tumores y malformaciones vasculares (MV)¹. Con el tiempo, las diferencias entre estos 2 grupos se demostraron sólidas y claras. Mientras que los tumores se consideraban crecimientos adquiridos proliferantes de vasos recién formados, las MV eran anomalías congénitas hechas de vasos dismórficos no proliferantes. De esta forma, esta nueva clasificación permitió el abordaje clínico y terapéutico de las anomalías vasculares. De hecho, los principios de la clasificación de la ISSVA han sido adoptados por la OMS en la clasificación de los tumores pediátricos publicada recientemente².

Con el paso del tiempo, la comunidad internacional se dio cuenta de que ese enfoque dual no era tan apropiado como se esperaba. Por ejemplo, las MV de hecho proliferan³, aunque normalmente no tanto como los tumores vasculares. Entre las MV, las malformaciones linfáticas son las que presentan una mayor tasa de proliferación⁴, aunque, muy inferior a la observada en los tumores vasculares. Además, dado que la mayoría de las MV se deben a mutaciones somáticas poscigóticas, están formadas por células clonales⁵, lo que diluye la diferencia conceptual con los tumores.

No existe un marcador inmunohistoquímico universal que nos permita distinguir de forma fiable entre las MV y los tumores vasculares. Aunque se pensó que ciertos marcadores como el WT1 marcaban los tumores vasculares, más tarde se demostró que este marca áreas vasculares proliferativas «en general» y, por lo tanto, en ocasiones pueden expresarse en las MV⁶. El marcador GLUT-1 no se debe considerar como un marcador específico de tumores, ya que solo es expresado por las células endoteliales en el hemangioma infantil⁷, así como también en un subtipo de MV (la malformación venosa verrugosa)⁸.

A pesar de esto, muchos médicos, cirujanos e investigadores consideran que el enfoque dual sugerido por la ISSVA es útil y práctico, y es el que principalmente seguiremos en esta revisión. Nuestro objetivo es describir las principales

características histopatológicas que pueden ayudar al dermatólogo y al patólogo general a identificar una MV como tal, así como a clasificarla en función del tipo de vasos identificados en ellas.

Conceptos básicos sobre las malformaciones vasculares

Las malformaciones durante el desarrollo embrológico o fetal pueden ocurrir debido a mutaciones prenatales. Las mutaciones prenatales pueden ser germinales o somáticas (fig. 1). En una mutación germinal prenatal, la mutación ya está presente en la célula germinal (ya sea espermatozoide u óvulo). Por lo tanto, todas las células del individuo portarán la mutación (fig. 1A). En cambio, cuando ocurre una mutación somática prenatal, solo las células que se desarrollan a partir de la que ha sufrido la mutación portarán el defecto genético, desarrollando un mosaicismo. Dado que tales células mutadas siguen los patrones de crecimiento normales del desarrollo embrológico, la distribución de las células mutadas muchas veces adopta un patrón segmentario o lineal, siguiendo las líneas de Blaschko (fig. 1B). Por el contrario, en una mutación posnatal, las células que crecen a partir de las células mutadas se convierten en un tumor (fig. 1C).

Las MV son anomalías vasculares formadas por vasos dismórficos maduros. Estas características dismórficas son el resultado de mutaciones prenatales (principalmente somáticas, pero también, en ocasiones, de la línea germinal), por lo tanto, casi todas las MV son congénitas. Cuando las MV son causadas por mutaciones somáticas prenatales, deben considerarse un mosaicismo⁹ en el que todas las células de la MV portan la misma(s) mutación(es). Es bien sabido que algunas MV son el resultado de un «mecanismo de doble golpe» (del inglés *double hit*), en el que se produce una mutación posnatal somática en las células que ya portaban una mutación prenatal^{10,11}. Los ejemplos más clásicos de malformaciones vasculares relacionadas con un «mecanismo de doble golpe» son las malformaciones glomulovenosas¹² y las malformaciones arteriovenosas-capilares combinadas¹³. Por el contrario, los tumores vasculares son el resultado de mutaciones somáticas posnatales. Su morfología global es la de un tumor, sin una distribución lineal o segmentaria.

La mayoría de las MV son clínicamente evidentes en la infancia. Sin embargo, ese no es siempre el caso. A veces, una MV puede volverse clínicamente evidente solo cuando ocurren cambios secundarios (como trombosis o hemorragia)¹⁴.

Mientras que los tumores vasculares están formados por vasos proliferantes, las MV no proliferan o proliferan a un ritmo muy bajo. Esto no quiere decir que las MV no aumenten de tamaño con el paso del tiempo. Este aumento se

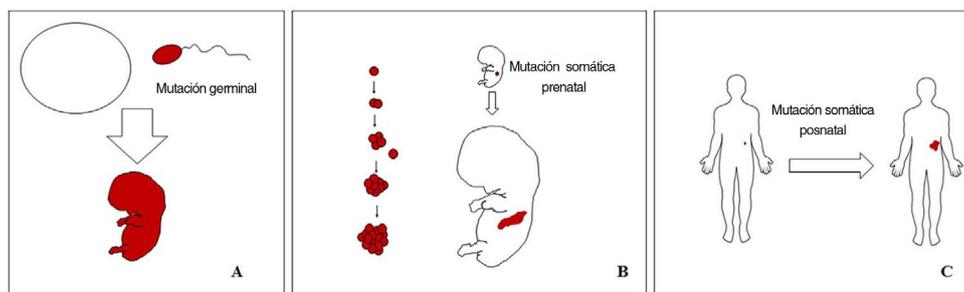


Figura 1 Esquema de mutaciones prenatales y posnatales, y desarrollo de las malformaciones vasculares y los tumores. Las mutaciones prenatales pueden ser germinales (A) o somáticas (B). En el primer caso, todas las células del individuo portarán la mutación. En las mutaciones prenatales somáticas, por el contrario, solo las células desarrolladas después de la mutación portarán el defecto genético. Es por ello por lo que comúnmente se distribuyen de forma lineal o segmentaria, muchas veces siguiendo las líneas de Blaschko (B). Las mutaciones somáticas posnatales (C) producen principalmente tumores, que no suelen mostrar una distribución lineal.

debe a veces a la dilatación de los vasos malformados. Otras veces ocurren fenómenos trombóticos en los vasos de las MV¹⁵, acompañados o no de fenómenos hemorrágicos¹⁶. Por último, en algunos casos, las MV puede aumentar de tamaño debido a una tasa de proliferación lenta pero constante.

Uno de los conceptos más importantes en las MV es el del flujo sanguíneo¹⁷. Este se refiere a la velocidad del flujo sanguíneo a través de los vasos dismórficos de la MV y, por lo tanto, a la presión arterial en dichos vasos. Las MV de alto flujo serán las malformaciones y fístulas arteriovenosas. Además, aquellas MV combinadas que muestran un componente arteriovenoso suelen tener áreas de alto flujo. La distinción entre una MV de bajo flujo y una de alto flujo se puede realizar antes de la cirugía mediante ecografía o resonancia magnética dinámica¹⁸. El abordaje clínico y terapéutico de una MV dependerá en gran medida de la evidencia de áreas de alto flujo o no. Cuando en una malformación existe un alto riesgo de hemorragia, está indicada la terapia invasiva (endovascular, quirúrgica y/o radioterapia) versus el manejo médico solo. De lo contrario, el manejo médico puede ser una opción. Por otro lado, la escleroterapia o la cirugía es el tratamiento comúnmente indicado para las MV de bajo flujo, aunque algunas pueden controlarse con medicamentos¹⁹. En este sentido, la identificación de ciertas mutaciones en las MV es crucial para el éxito del tratamiento con terapia dirigida^{20,21}.

Clasificación de las malformaciones vasculares

Se ha intentado en varias ocasiones clasificar las anomalías vasculares. Una de las clasificaciones más completas es la de la ISSVA²². Dicha clasificación está disponible gratuitamente en la página web de la ISSVA (issva.org/classification).

Desde el punto de vista histopatológico, las malformaciones vasculares se clasifican según el tipo de vasos malformados. Por lo tanto, existen malformaciones capilares, linfáticas, venosas y arteriovenosas, pero también malformaciones combinadas. Además, el cuerpo glómico también puede tener malformaciones. Aunque morfológicamente distintas, estas malformaciones glomuvenosas se incluyen actualmente en el grupo de malformaciones venosas.

Las malformaciones glomuvenosas no deben de ser confundidas con los tumores glómicos. Estos últimos son verdaderos tumores que aparecen en la vida adulta, y aunque también presentan estructuras venosas, estas últimas no están malformadas.

La clasificación actual de las malformaciones vasculares aceptada por el ISSVA se muestra en la [tabla 1](#).

Cabe mencionar que algunas anomalías vasculares aún no han sido identificadas de forma clara como tumores o malformaciones, por lo que, quizás, algunas de ellas podrían incluirse en el futuro bajo la denominación de malformación vascular. Por ejemplo, los hemangiomas de tipo capilar intramuscular (también llamados anomalía vascular de flujo rápido intramuscular); los angioqueratomas; el hemangioma sinusoidal; el tumor arteriovenoso acral; la linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia/angiomatosis cutaneovisceral con trombocitopenia; el hamartoma de tejido blando de tipo PTEN/«angiomatosis» de tejido blando; o la anomalía vascular fibroadiposa (FAVA).

Patogenia de las malformaciones vasculares

Las alteraciones genéticas que ocurren durante la vida embrionaria inducen una disregulación en la vasculogénesis con el resultado de vasos dismórficos. Se han identificado genes causales en muchas MV. La [tabla 1](#) muestra una lista de las alteraciones genéticas conocidas hasta el momento²³. Las MV de alto flujo muestran anomalías de la vía de señalización celular *Ras/MAPK*. Por el contrario, las anomalías de flujo bajo más comunes (malformaciones venosas y linfáticas) están causadas por mutaciones somáticas que involucran genes de la vía *PI3K/AKT/mTOR*.

También se producen MV *de novo*, y su patogenia sigue siendo desconocida y altamente especulativa. La hipótesis más aceptada es que podrían necesitar mutaciones acumulativas, es decir, mutaciones somáticas posnatales que ocurren en células con una mutación prenatal en un mecanismo de doble golpe^{10,11}.

Tabla 1 Tipos principales de malformaciones vasculares *simples*

Capilares	Linfáticas	Venosas	Arteriovenosas
Nevus simple/mancha salmón, «beso del ángel», «picadura de cigüeña»	Quística: Macroquística Microquística Mixta	Común	Esporádica
Cutáneos y/o mucosos (también conocidos como mancha en «vino de Oporto»): No sindrómico Síndrome de Sturge-Weber Con sobrecrecimiento óseo y/o de partes blandas Presentación difusa con sobrecrecimiento	Anomalía linfática generalizada que incluye la linfangiomatosis kaposiforme	Cutáneo-mucoso familiar	Telangiectasia hemorrágica hereditaria
Reticulados: Con microcefalia Con megalencefalia	Enfermedad de Gorham-Stout	Síndrome del nevus azul en tetina de goma (Bean)	En malformación capilar
Cutis marmorata telangiectásica congénita	Tipo del canal	Malformación glomovenosa ^a	Fístula arteriovenosa congénita
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	Progresivo «adquirido» (anteriormente conocida como linfangioma progresivo) Linfedema primario	Cavernoso cerebral Intraóseo familiar Verrugosa (antes hemangioma verrucoso)	

También existen varias formas *combinadas* de malformaciones, definidas como 2 o más tipos de malformaciones vasculares evidenciadas simultáneamente en una misma lesión (capilar + venosa; capilar + linfática; capilar + linfática + venosa . . .).

^a Aunque la malformación glomovenosa tiene características morfológicas muy distintivas, actualmente se incluye entre las malformaciones venosas.

Entidades anteriormente conocidas como tumores vasculares que actualmente se consideran como malformaciones vasculares

Algunos textos aún incluyen en sus capítulos de tumores vasculares entidades como el hemangioma cavernoso, el linfangioma *circumscriptum*, el higroma quístico o el hemangioma cirsoide. Estas entidades fueron reconocidas como malformaciones vasculares por la ISSVA hace mucho tiempo.

Por el contrario, hay algunas entidades que solo recientemente se han reconocido como malformaciones. Uno de los mejores ejemplos de este grupo es el hemangioma verrucoso. Este último término se puede encontrar como tal aún en la literatura reciente, aunque con menos frecuencia que en el pasado. La mayoría de los textos se refieren a él correctamente como «malformación venosa verrugosa». Esta última malformación conlleva una mutación somática en *MAP3K3*^{24,25}. Clínicamente se presenta como parches y placas eritematosas, muchas de las cuales muestran un aspecto verrucoso. Este aspecto se debe a las características hiperplásicas verrucosas de la epidermis, que aparece hiperqueratósica y con hipergranulosis, junto con la malformación vascular en sí, que está formada por vénulas alteradas que ocupan la dermis papilar (fig. 2A), y que en la mayoría de los casos se extienden por toda la dermis, llegando a afectar incluso al tejido subcutáneo.

Otro buen ejemplo es la anomalía linfática progresiva adquirida²⁶. El término linfangioendotelioma se introdujo hace tiempo en la literatura para referirse ciertas anomalías linfáticas con una tendencia a la recurrencia²⁷. Sin embargo, el linfangioendotelioma «benigno» se describió como una lesión vascular que se presenta como máculas y placas eritematosas de crecimiento lento, localizadas principalmente en extremidades u hombros en pacientes jóvenes²⁸. Histopatológicamente muestra vasos linfáticos malformados de endotelios aplanados que permean toda la dermis y a veces incluso la hipodermis²⁹ (fig. 2B). Estos vasos se tiñen con D2-40 (fig. 2C). Para enfatizar su comportamiento clínico «de progresión», esta entidad se denominaba hasta no hace mucho tiempo *linfangioma progresivo adquirido*, pero la clasificación actual de la ISSVA lo incluye como una malformación.

Malformaciones vasculares asociadas a otras anomalías

Algunas malformaciones vasculares pueden presentarse en el contexto de ciertos síndromes en los que las anomalías vasculares se asocian con otras anomalías, ya sea de los tejidos blandos, del hueso o de sobrecrecimientos generales o parciales de ciertos tejidos (tabla 2)³⁰. La tabla 3 muestra los principales síndromes en los que se han identificado tales situaciones.

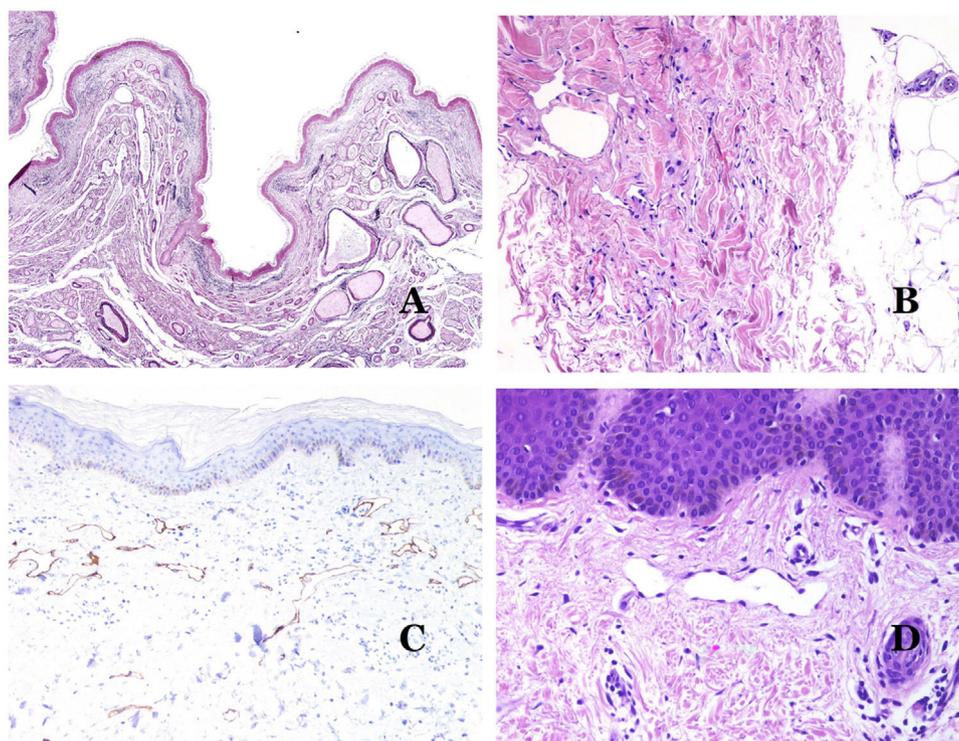


Figura 2 A) Malformación venosa verrugosa. Las vénulas malformadas ocupan principalmente la dermis superficial, aunque en la mayoría de los casos se extienden profundamente en la dermis e hipodermis, donde forman agregados nodulares. La epidermis suprayacente aparece verrucosa y muchas veces hipergranulótica e hiperqueratósica (orceína $\times 20$). B) Anomalia linfática progresiva adquirida. La imagen muestra vasos linfáticos malformados aplanados que permean toda la dermis (hematoxilina-eosina $\times 100$). C) Anomalia linfática progresiva adquirida inmunoteñida con D2-40. Los endotelios son positivos, mostrando la forma angulada y aplanada de los vasos (D2-40 $\times 100$). D) Vaso linfático en la dermis papilar (hematoxilina-eosina $\times 200$).

Tabla 2 Síndromes con malformaciones vasculares

Síndrome	Anomalías	Tipos de MV encontrados
Klippel-Trénaunay	MV de flujo bajo con sobrecrecimiento de extremidades	Capilar y venoso con o sin linfático
Parkes-Weber	MV de alto flujo con sobrecrecimiento de extremidades	Capilar y arteriovenoso
Servelle-Martorell	MV con hipoplasia ósea	Venoso
Sturge-Weber	MV facial y lepromígea con anomalías oculares con o sin sobrecrecimiento óseo y/o de partes blandas	Capilar
Malformación capilar de las extremidades asociada a hipertrofia congénita no progresiva de las extremidades	Malformación de los capilares de las extremidades con sobrecrecimiento congénito no progresivo de las extremidades	Capilar
Maffucci	MV con o sin hemangioma de células fusiformes con encondroma	Venoso
Macrocefalia con malformación capilar	Macrocefalia con malformación capilar	Capilar
Microcefalia con malformación capilar	Microcefalia con malformación capilar	Capilar
CLOVES	MV con sobrecrecimiento lipomatoso	Linfático, venoso y capilar con o sin arteriovenoso
Proteus	MV con sobrecrecimiento corporal asimétrico	Capilar, venoso y/o linfático
Bannayan-Riley-Ruvalcaba	MV con macrocefalia y sobrecrecimiento lipomatoso	Arteriovenoso y venoso
CLAPO	MV del labio inferior, cara y cuello con asimetría y sobrecrecimiento parcial o generalizado	Capilar y linfático

MV: malformaciones vasculares.

Tabla 3 Principales malformaciones vasculares que tienen un gen identificado implicado en su patogenia**Malformaciones capilares**

MC cutánea y/o mucosa (también conocida como mancha en «vino de Oporto»):

- MC no-sindrómica (GNAQ)
- MC con anomalías del sistema nervioso central y/o oculares (síndrome de Sturge-Weber) (GNAQ)
- MC con sobrecrecimiento de huesos y/o tejidos blandos (GNA11)
- MC difusa con sobrecrecimiento (DCMO) (GNA11)

MC reticuladas:

- MC de microcefalia-malformación capilar (STAMBP)
- MC de megalocefalia-malformación capilar-polimicrogiria (PIK3CA)
- MC de MC-MAV (RASA1/EPHB4)
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) (HHT1: ENG; HHT2: ACVRL1; HHT3, JPHT SMAD4)

Malformaciones linfáticas

Común (quística) ML (PIK3CA)

Linfedema primario

- Síndrome de Nonne-Milroy (FLT4/VEGFR3)
- Linfedema hereditario primario (VEGFC)
- Linfedema hereditario primario (GJC2)/Connexin 47 Gen
- Linfedema-distiquiasis (FOXC2)
- Hipotricosis-linfedema-telangiectasia (SOX18)
- Linfedema primario con mielodisplasia (GATA2)
- Anomalía linfática generalizada primaria (síndrome de Hennekam linfangiectasia-linfedema) (CCBE1)
- Síndrome de microcefalia con o sin coriorretinopatía, linfedema o retraso mental (KIF11)
- Linfedema-atresia de coanas (PTPN14)

Malformaciones venosas

- MVe común TEK (TIE2)/PIK3CA
- MVe familiar cutáneo-mucosa: TEK (TIE2)
- MVe esporádica multifocal: TEK (TIE2)
- MV del síndrome del nevus azul en tetina de goma (BRBNS): TEK (TIE2)
- Malformación glomovenosa (Glomulin gen)
- Malformación cavernosa cerebral (MCC) (CCM1: KRIT1, CCM2: Malcavernin gen, CCM3: PDCD10)
- Malformación vascular intraósea familiar (ELMO2)
- Malformación venosa verrugosa (antes hemangioma verrucoso) (MAP3K3)

Malformaciones arteriovenosas y fistulas

- Esporádica (MAP2K1)
- En THH (HHT1: ENG; HHT2: ACVRL1; HHT3: JPHT SMAD4)
- En MC-MAV: RASA1/EPHB4

MAV: malformación arteriovenosa; MC: malformación capilar; MCC: malformación cavernosa cerebral; ML: malformación linfática; MVe: malformación venosa; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Histología normal de los vasos

En los seres humanos se describen 2 tipos principales de redes vasculares: el sistema linfático y el sistema sanguíneo. El primero es un sistema abierto por el que circula la linfa y desde donde la linfa pasa al tejido conjuntivo. Por el contrario, el sistema de vasos sanguíneos es un circuito cerrado en el que solo células y productos seleccionados atraviesan las paredes de los vasos sanguíneos.

Los vasos linfáticos están hechos de un endotelio discontinuo debajo del cual hay una membrana basal (fig. 2D). Los vasos linfáticos carecen de una red prominente de fibras elásticas (como las venas) y, por lo tanto, la circulación de la linfa no puede depender de las propiedades elásticas de su pared. Por el contrario, la linfa circula por estos vasos ayudada principalmente por la acción de la musculatura circundante que comprime las paredes linfáticas mientras nos movemos. Las válvulas linfáticas evitan con éxito el retorno

de la linfa. Si tenemos suerte en nuestro corte histológico, estas válvulas pueden a veces verse en las secciones de los vasos linfáticos (fig. 3A), lo que es una pista importante para identificarlas como tales. Mientras que los vasos linfáticos más pequeños muestran una pared muy delgada (formada únicamente por endotelio y membrana basal), algunos vasos más grandes pueden mostrar focos de capa muscular. Además, focos de infiltrados linfocitarios cerca de las paredes de los vasos son una característica común de los vasos linfáticos.

El sistema sanguíneo tiene que llevar la sangre a través de un sistema cerrado que garantice su distribución desde el corazón a los pulmones, de los pulmones a todos los órganos, y de estos, de vuelta al corazón. Aunque hay un intercambio selectivo de células y de productos a través de las paredes de los vasos sanguíneos a lo largo de este circuito, el escape de grandes cantidades de sangre (es decir, hemorragia) no es un fenómeno fisiológico. Para cumplir con todos

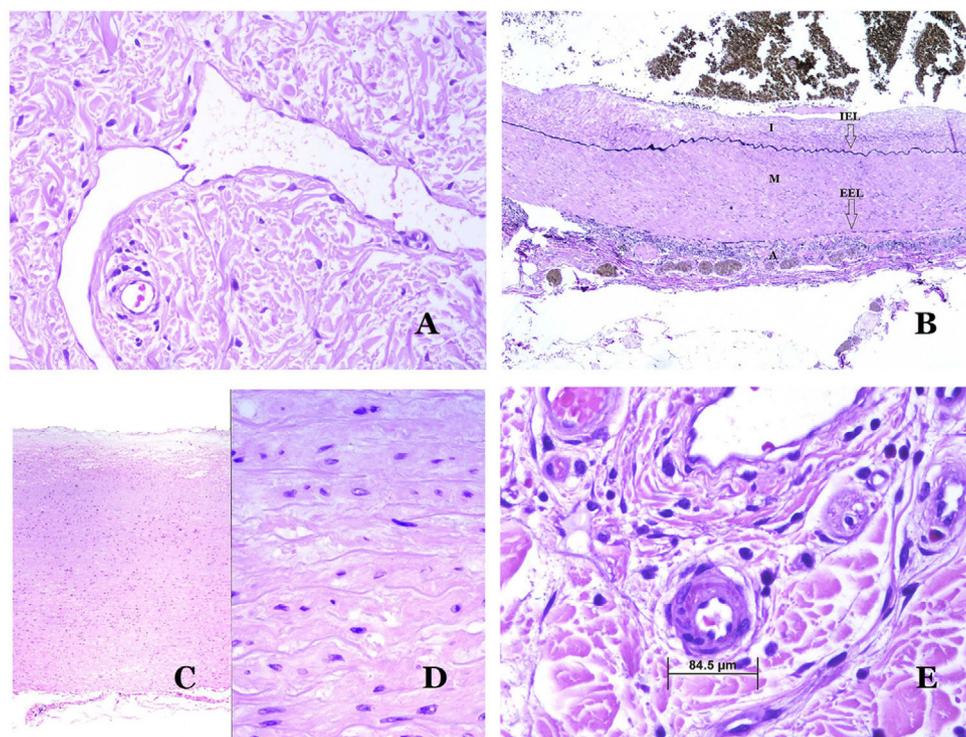


Figura 3 A) Vaso linfático. El endotelio se encuentra directamente sobre la membrana basal. Se ven fácilmente dos válvulas en el vaso (hematoxilina-eosina $\times 200$). B) Arteria. Esta tinción histoquímica para tejido elástico muestra las 3 capas de una arteria normal: la íntima (I), la media (M) y la adventicia (A). Dos bandas elásticas gruesas dividen estas 3 capas: la lámina elástica interna (LEI) y la lámina elástica externa (LEE) (tinción elástica de Van Gieson $\times 20$). C) Aorta. La capa media es rica en fibras elásticas (hematoxilina-eosina $\times 20$). Tal característica se aprecia mejor a gran aumento (hematoxilina-eosina $\times 200$). D) Arteriola (hematoxilina-eosina $\times 400$).

estos requisitos, el sistema sanguíneo está formado por 5 tipos principales de vasos sanguíneos: arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas.

Las arterias son las más grandes de todos estos vasos. Tienen 3 capas: íntima, media y adventicia³¹ (fig. 3A). Entre las capas íntima y media se encuentra una banda elástica, y hay otra entre la capa media y la adventicia³¹. Estas 2 bandas se conocen como láminas elásticas interna y externa, respectivamente (fig. 3B). Las arterias pueden ser elásticas o musculares, dependiendo de la abundancia o no de fibras elásticas en la capa media. Mientras que las arterias alejadas del corazón son musculares, el componente elástico de la capa media aumenta progresivamente con la proximidad de los vasos al corazón (fig. 3C). Las grandes arterias en contacto directo con el corazón (como la aorta) tienen una capa media con abundantes fibras elásticas. Aunque la íntima es un espacio virtual al nacer, esta capa se hace más gruesa lentamente con la edad, lo que se debe principalmente a un aumento en la cantidad de colágeno íntimal. Tal aumento puede mostrar una apariencia desorganizada con el envejecimiento, y conferir un aspecto fibrótico a la íntima.

Aunque el término *arteriola* está ampliamente aceptado en la literatura para referirse a vasos con estructura de arteria pero con un diámetro inferior a $100 \mu\text{m}$, no existe un signo histológico que distinga a las arterias pequeñas de las arteriolas grandes³². La capa media de estas está formada por una o dos capas circulares de músculo liso, que pueden actuar como un esfínter precapilar (fig. 3D). Cuando las

arteriolas son muy pequeñas, pueden carecer de la capa elástica interna³².

Los capilares son pequeños vasos sanguíneos ($5\text{--}15 \mu\text{m}$) que no tienen una capa media ni fibras elásticas (fig. 4A). Su pared está formada por una capa endotelial que descansa directamente sobre la membrana basal³³ (fig. 4B). Rodeando la membrana basal, se pueden encontrar pericitos en algunos capilares (fig. 4C).

Las venas pequeñas que aparecen inmediatamente después de los capilares se llaman vénulas. A diferencia de los capilares, muestran un tejido conectivo debajo de la membrana basal (fig. 4D). Tienen, además, una capa media constituida por células musculares lisas, irregularmente distribuidas. Algunas vénulas también pueden mostrar pericitos. En algunos órganos, ciertas vénulas aparecen dilatadas y grandes, y están especializadas en recolectar sangre (fig. 5A). Estas vénulas se llaman *sinusoides*.

Las pequeñas venas periféricas ya muestran una capa continua y regular de músculo liso en espiral (fig. 5B) con muchas bandas concéntricas discontinuas de fibras elásticas (fig. 5C). Además, se pueden ver válvulas en ellas. Dado que las venas son más elásticas que contractiles, estas válvulas son importantes para garantizar el flujo sanguíneo, evitando el retorno de la sangre. Las válvulas están hechas de pliegues emparejados de la capa íntima. Sin embargo, las venas de algunos órganos no tienen válvulas. Las venas medianas y grandes tienen una pared bien estructurada en 3 capas: íntima, media y adventicia.

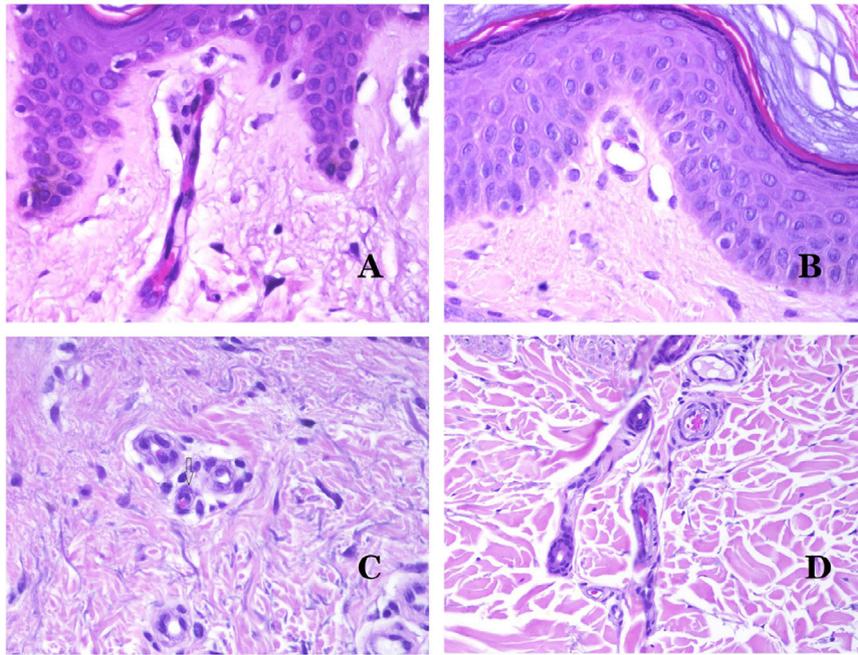


Figura 4 A) Vaso sanguíneo capilar. Estos vasos tienen un diámetro estrecho y su pared está formada por células endoteliales más la membrana basal (hematoxilina-eosina $\times 400$). B) Capilar. La pared se compone únicamente de endotelio colocado directamente sobre la membrana basal (hematoxilina-eosina $\times 400$). C) Los pericitos (flecha) a veces se evidencian claramente en algunos capilares con la tinción de hematoxilina-eosina (hematoxilina-eosina $\times 400$). D) Vénula. Se observa una fina capa de tejido conjuntivo debajo de la membrana basal (hematoxilina-eosina $\times 200$).

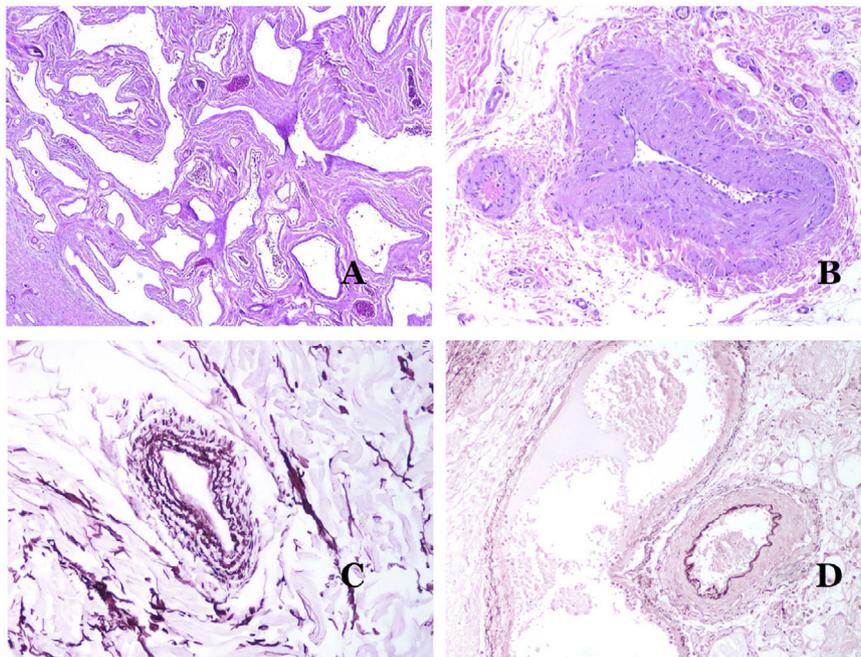


Figura 5 A) Venas del glándula. En este lugar, las venas se especializan en recolectar sangre y aparecen dilatadas y organizadas en el cuerpo esponjoso. Esto no debe confundirse con una malformación venosa (hematoxilina-eosina $\times 20$). B) Pequeña vena con una capa muscular continua (hematoxilina-eosina $\times 100$). C) Tinción histoquímica para tejido elástico que muestra las múltiples bandas elásticas discontinuas concéntricas evidenciadas en la capa muscular de una vena (orceína $\times 200$). D) Comparación entre una arteria (derecha) y una vena (izquierda). La arteria muestra una pared gruesa en comparación con el diámetro del vaso. Por el contrario, la vena (derecha) tiene una pared más delgada. Si bien se identifica una laminilla elástica interna prominente en la arteria, no es evidente en las venas. En cambio, las venas tienen muchas fibras elásticas discontinuas en toda su pared (orceína $\times 20$).

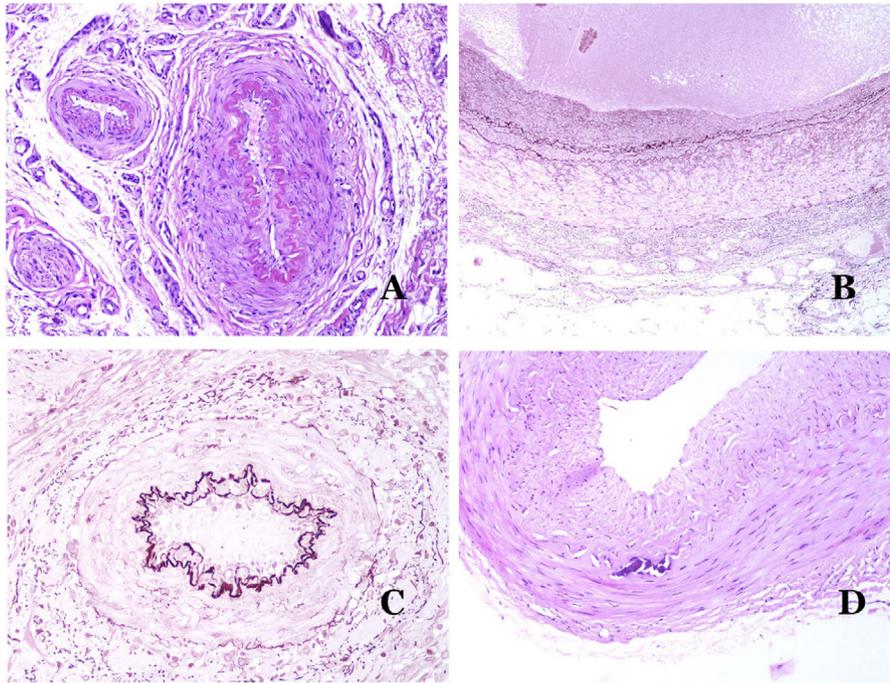


Figura 6 A) Pequeña arteria en una biopsia de piel. Es evidente una lámina elástica interna prominente incluso sin técnicas auxiliares especiales (hematoxilina-eosina $\times 100$). B) Esta arteria muestra cambios claros debido al envejecimiento: la capa interna muestra un engrosamiento zonal. La lámina elástica interna muestra reduplicación (orceína $\times 40$). C) La reduplicación de la lámina interna elástica es un fenómeno común en las arterias envejecidas (orceína $\times 40$). D) Arteria temporal que muestra un foco de calcificación. Dichos focos son comunes con el envejecimiento (hematoxilina-eosina $\times 100$).

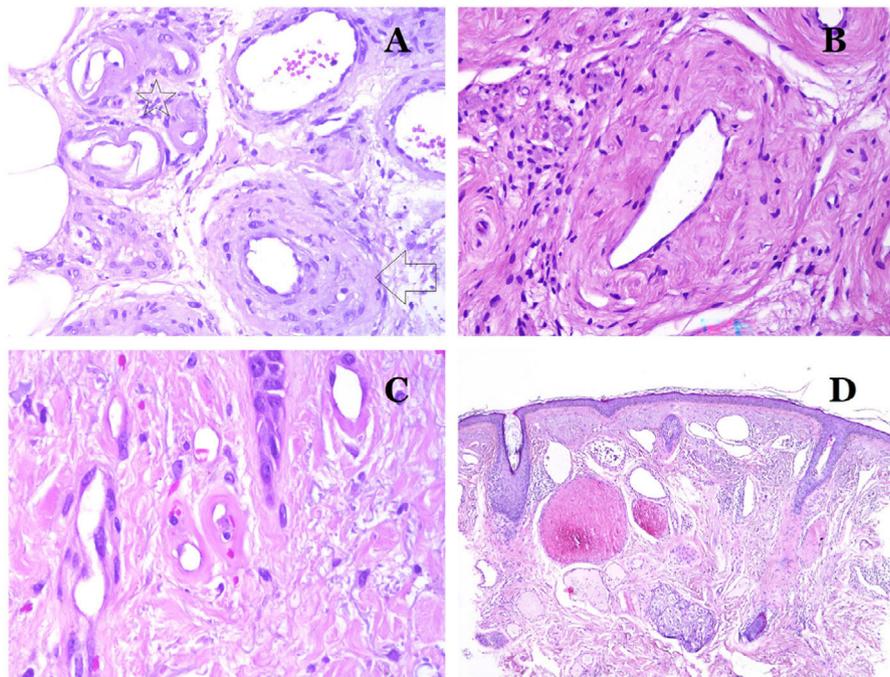


Figura 7 A) Esta imagen muestra cambios en los vasos sanguíneos debido al envejecimiento. Las arteriolas muestran hialinización de su pared (estrella) y una vena muestra engrosamiento de la capa muscular (flecha) (hematoxilina-eosina $\times 200$). B) Fibrosis íntima en una vena. Este cambio es común con la edad (hematoxilina-eosina $\times 200$). C) Engrosamiento de la membrana basal de los capilares, evidenciado con el envejecimiento (hematoxilina-eosina $\times 400$). D) Malformación capilar-venosa. Los capilares dismórficos aparecen dilatados y en una distribución desordenada (hematoxilina-eosina $\times 20$).

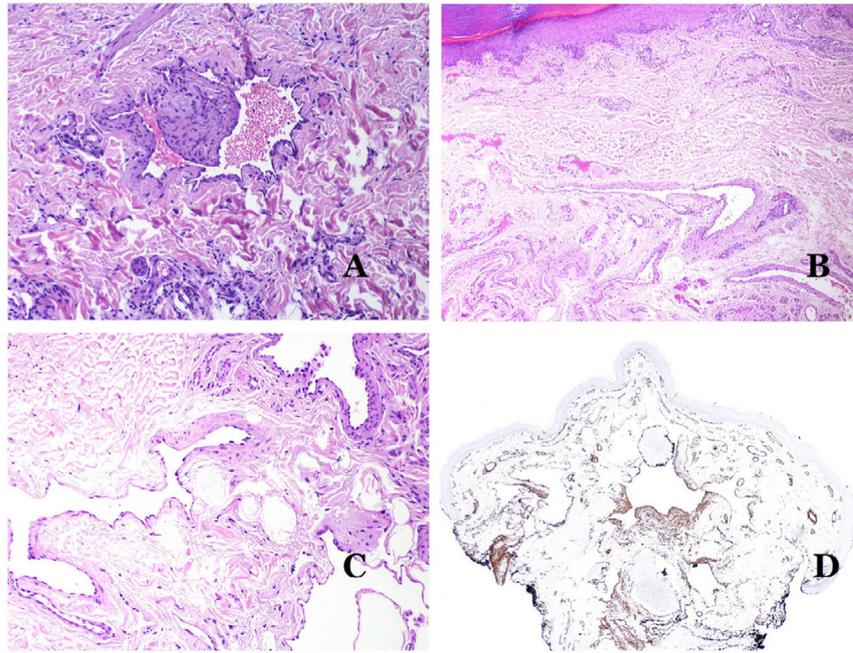


Figura 8 A) Venas dismórficas de una malformación venosa. Las venas aparecen irregulares y anguladas. Sus paredes muestran un grosor irregular con algunas zonas en las que la capa muscular está ausente, mientras que en otras está engrosada (hematoxilina-eosina $\times 100$). B) Malformación venosa. Las venas dismórficas muestran una gran variación en el grosor de sus paredes. Esto se debe principalmente a las irregularidades del grosor de la capa muscular (hematoxilina-eosina $\times 40$). C) Malformación venosa. Las venas dismórficas muestran una pared irregular con irregularidades en su capa muscular: mientras que el músculo es delgado o incluso inexistente en algunas áreas, y está hipertrofiado en otras. D) Malformación venosa. Una inmunotinción para actina de músculo liso marca la capa muscular irregular de las venas dismórficas (actina de músculo liso $\times 20$).

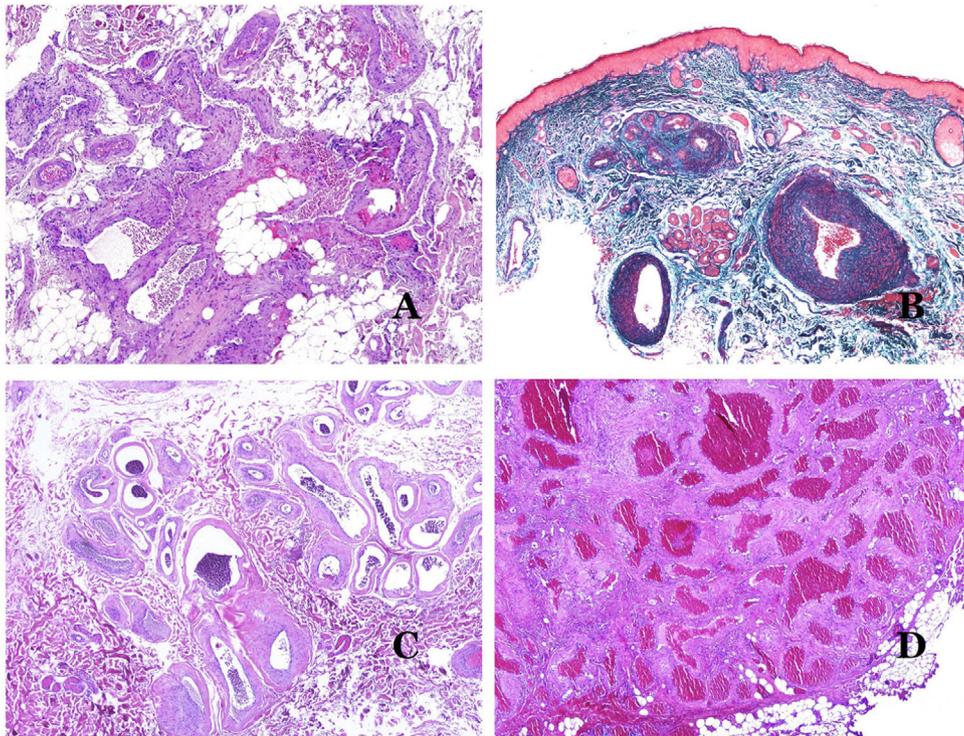


Figura 9 A) Malformación venosa. Las venas dismórficas se identifican en lo profundo del tejido subcutáneo (hematoxilina-eosina $\times 40$). B) Malformación venosa. Las venas dismórficas muestran una capa muscular en la que los músculos están divididos en fascículos por haces de colágeno, similar a lo que ocurre en las venas normales (tricrómico de Masson $\times 20$). C) Malformación venosa con disposición en racimo de las venas dismórficas (hematoxilina-eosina $\times 20$). D) Malformación venosa con disposición contigua de las venas dismórficas (hematoxilina-eosina $\times 20$).

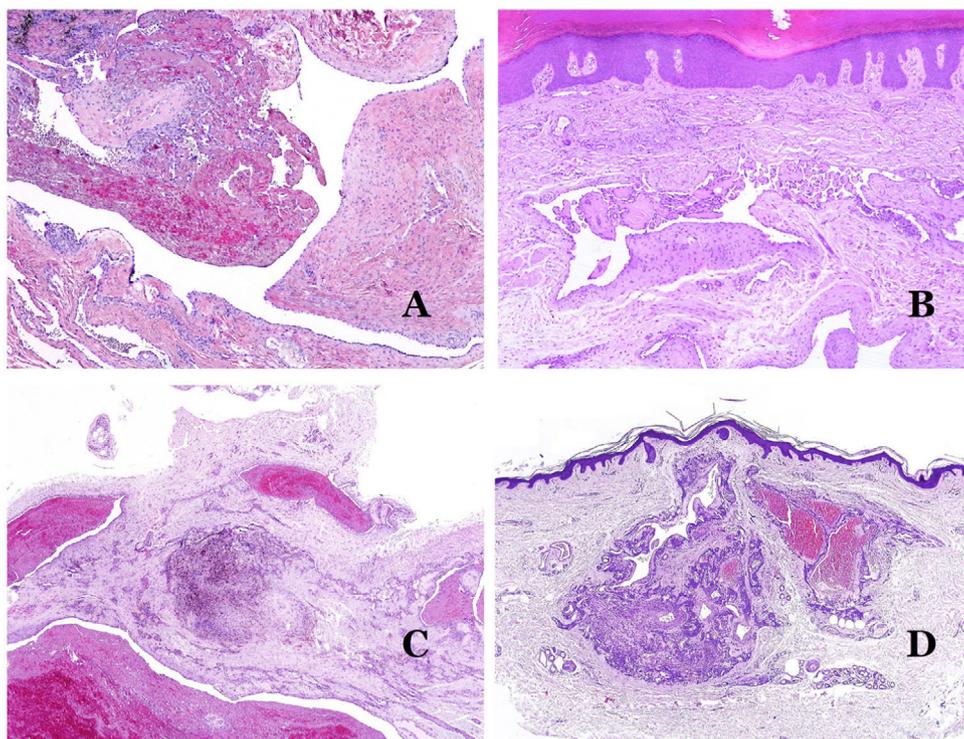


Figura 10 A) Malformación venosa con un trombo parcialmente recanalizado en su interior (hematoxilina-eosina $\times 40$). B) Malformación venosa con hiperplasia intravascular papilar endotelial (hematoxilina-eosina $\times 40$). C) Malformación venosa con depósitos de hemosiderina en un área de hemorragia antigua (hematoxilina-eosina $\times 20$). D) En este ejemplo de malformación glomovenosa, las venas dismórficas se acompañan de células glómicas monomórficas redondeadas distribuidas irregularmente (hematoxilina-eosina $\times 20$).

¿Cómo distinguir una arteria de una vena?

En una sección transversal del vaso sanguíneo, las arterias son redondas y simétricas, mientras que las venas a veces pueden mostrar una sección ovalada. Las arterias suelen tener una pared más gruesa en comparación con el diámetro del vaso (fig. 5D), mientras que, por el contrario, las venas tienen una pared más delgada en comparación con el diámetro del vaso^{34,35}.

Las arterias comúnmente tienen una lámina elástica interna prominente que no es evidente en las venas (fig. 6A). En cambio, las venas tienen muchas fibras elásticas discontinuas a lo largo de su pared^{34,35}. Por último, en la capa muscular de las venas, los fascículos musculares están interrumpidos por haces de tejido colágeno, cosa que no sucede en las arterias.

Cambios en los vasos sanguíneos con la edad

Todos los vasos sanguíneos sufren cambios morfológicos con la edad, tanto es así que se debate si deben ser considerados como variantes de la normalidad.

En las *arterias*, la íntima se ve engrosada con la edad, principalmente por fibrosis³¹ (fig. 6B). Además, la fragmentación y la duplicación de la lámina elástica interna son comunes con la edad³² (fig. 6C). Estos cambios adquiridos pueden ser la fuente de puntos débiles en la pared de la arteria, facilitando la dilatación y tortuosidad zonal, lo que no debe confundirse con la dismorfia vascular que se

evidencia en las MV. La calcificación es otro cambio común con la edad (fig. 6D). Al principio se aprecian pequeños depósitos de calcio en la lámina elástica interna, pero, con la progresión, se evidencian depósitos más gruesos en toda la pared. La cantidad de colágeno y elastina también aumenta con la edad, en la capa muscular de las arterias. Todos estos cambios por envejecimiento de las arterias pueden provocar dilatación y tortuosidad del vaso.

Además de la fibrosis de la íntima y la reduplicación del tejido elástico, la hialinización de la pared es un hallazgo común en las arteriolas envejecidas (fig. 7A), especialmente en el contexto de la hipertensión o la diabetes.

Los cambios observados en las venas con el envejecimiento incluyen fibrosis de la íntima (fig. 7B) e hipertrofia muscular^{32,33}. Además, algunas venas están bajo la influencia de una alta presión ortostática (como las de las piernas) y, como consecuencia, pueden mostrar una «arterialización» de su pared, es decir, cambios anatómicos que las hacen parecer arterias, con prominencia de una lámina elástica interna y una gruesa capa muscular³⁵.

En los *capilares*, la membrana basal aumenta su grosor con la edad^{32,33} (fig. 7C).

Principales signos morfológicos de vaso dismórfico de las malformaciones vasculares

Los *capilares* dismórficos (en las malformaciones capilares) aparecen muchas veces dilatados y ectásicos, con una distribución desordenada (fig. 7D). Sus paredes pueden estar

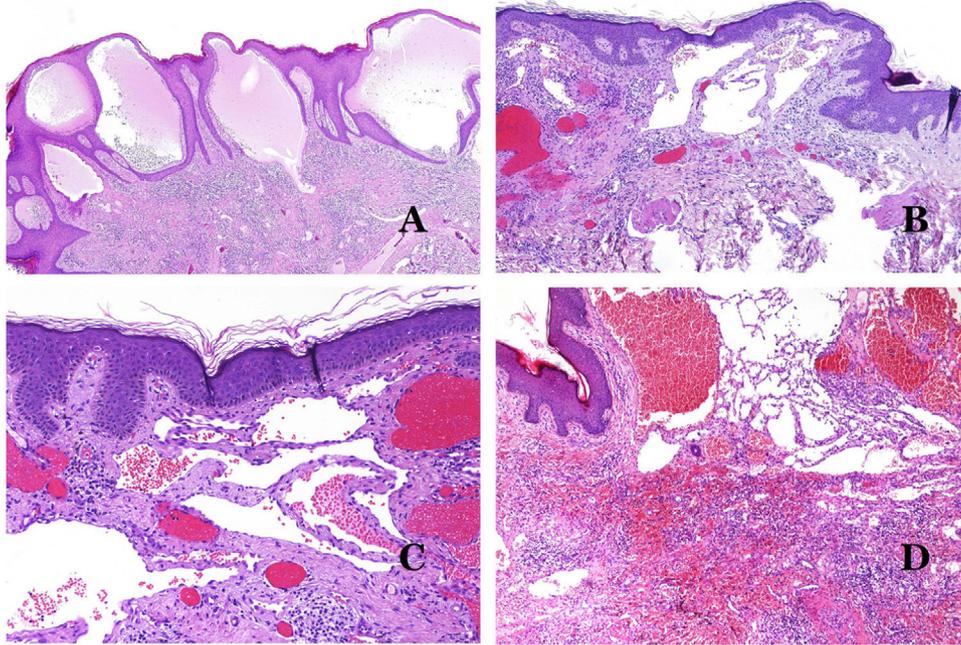


Figura 11 A) Malformación linfática. El vaso linfático dismórfico aparece dilatado en la dermis papilar. Esta presentación se denominó en el pasado como «linfangioma circunscrito» (hematoxilina-eosina $\times 20$). B) Malformación linfática. Las válvulas son evidentes en algunos de los vasos linfáticos dismórficos (hematoxilina-eosina $\times 20$). C) Malformación linfática. Vasos linfáticos dismórficos, algunos de ellos con sangre. También se ve una válvula en uno de los vasos. El infiltrado linfocítico estromal también es una característica común (hematoxilina-eosina $\times 40$). D) Área hemorrágica además de una malformación linfática. Este es un fenómeno frecuente debido a la baja resistencia de la pared linfática para mantener la sangre dentro del vaso. Las hemorragias de larga duración a veces pueden dar lugar a depósitos hemosideróticos (hematoxilina-eosina $\times 20$).

engrosadas, con pequeñas cantidades de músculo y de tejido fibroso. Estos cambios vasculares pueden ir acompañados de cambios epidérmicos y mesenquimatosos, como hiperplasia epidérmica, depósito de mucina dérmica focal, aumento de colágeno y de tejido elástico, cambios hamartomatosos foliculares, quistes infundibulares, cambios similares a tricofolículos y cambios hamartomatosos neurales. Los cambios son muy sutiles en las biopsias de niños más pequeños y se vuelven más prominentes con la edad.

Las *venas* dismórficas (en las malformaciones venosas) se reconocen por formas irregulares, a veces anguladas, con también irregularidades en sus paredes (fig. 8A). Esto se debe principalmente a variaciones en el grosor de la capa muscular²⁵ (fig. 8B), que en zonas puede ser muy delgada o incluso ausente, mientras que en otras está agrandada y pronunciada (fig. 8C). Esta última característica se puede demostrar mejor con una inmunotinción para actina de músculo liso (fig. 8D). Los vasos dismórficos pueden extenderse por todas las capas de la piel, involucrando muchas veces la hipodermis (fig. 9A). La pared venosa, sin embargo, conserva la estructura normal de los fascículos musculares separados por colágeno, lo que se evidencia fácilmente con las técnicas histoquímicas adecuadas (fig. 9B). Estas venas malformadas muchas veces muestran una distribución aleatoria, incluso formando grupos (fig. 9C) o una disposición en «espalda con espalda» (del inglés *back to back*) (fig. 9D). Los fenómenos trombóticos no son raros (fig. 10A) y, en ocasiones, van seguidos de recanalización parcial e hiperplasia endotelial papilar

intravascular (fig. 10B), así como de áreas de hemorragia, a veces con depósitos de hemosiderina (fig. 10C). Cuando los trombos se incorporan a la pared de la vena, pueden formarse nódulos fibromixoides. Los trombos también pueden calcificarse formando flebolitos. Las malformaciones glomuvenosas se incluyen dentro de las malformaciones venosas en la clasificación ISSVA. Sin embargo, muestran características muy distintivas: las venas malformadas están rodeadas por una o más capas de células glómicas (fig. 10D).

Los vasos *linfáticos* dismórficos (en las malformaciones linfáticas) aparecen dilatados (fig. 11A), a veces extremadamente. En ocasiones se ven válvulas, lo que ayuda a identificar a los vasos linfáticos (fig. 11B). Las paredes linfáticas son comúnmente muy delgadas pero muchas veces pueden presentar focos de engrosamiento, con músculo liso y tejido fibroso mixoide. No es raro ver fascículos desorganizados de músculo liso entre los canales malformados. Las luces linfáticas a veces pueden mostrar glóbulos rojos, lo que no es incompatible con la naturaleza linfática de estos vasos: la sangre puede entrar accidentalmente en estos vasos linfáticos malformados (fig. 11C), pero este acontecimiento en muchas ocasiones termina como hemorragias con depósitos estromales de hemosiderina (fig. 11D). Otros posibles cambios acompañantes son la hiperqueratosis, la hiperplasia epidérmica (a veces incluso verrugosa), la ulceración o los infiltrados inflamatorios (fig. 12A). El tamaño del vaso malformado es variable, desde canales microscópicos en forma

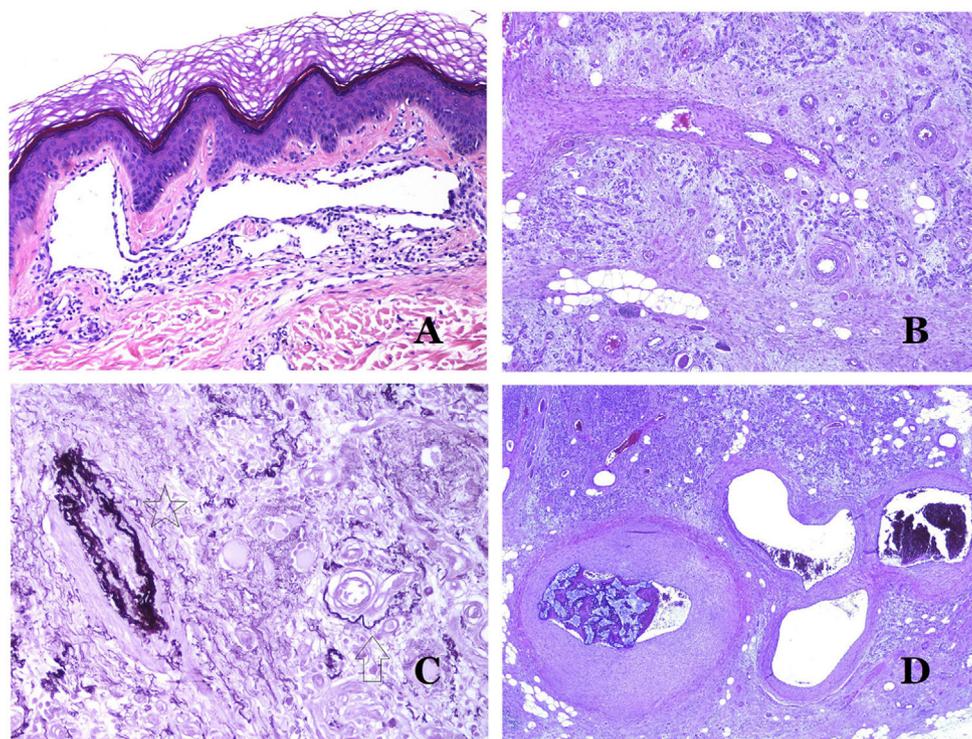


Figura 12 A) Malformación linfática. Un infiltrado linfocítico inflamatorio acompañante es un hallazgo común en las malformaciones linfáticas (hematoxilina-eosina $\times 100$). B) Malformación arteriovenosa. En este tipo de malformación, algunos vasos se reconocen como arterias dismórficas, algunos como venas dismórficas e incluso algunos con características intermedias entre una arteria y una vena (hematoxilina-eosina $\times 100$). C) Malformación arteriovenosa. En esta tinción para fibras elásticas, la arteria dismórfica (flecha) muestra rotura de la lámina elástica interna. En comparación, se muestra una vena dismórfica en el mismo campo (estrella) (orceína $\times 40$). D) Malformación arteriovenosa. Las venas dismórficas aparecen agrandadas con una gruesa pared fibrótica. Una de las venas muestra material extraño utilizado para la esclerosis en su luz. También se observan grandes áreas de pequeños vasos sanguíneos proliferativos (hematoxilina-eosina $\times 20$).

de hendidura que diseccionan las bandas dérmicas de colágeno, hasta quistes muy grandes.

Las malformaciones arteriovenosas están formadas por arterias y venas dismórficas, así como por vasos con características morfológicas intermedias entre una vena y una arteria (fig. 12B). Las arterias dismórficas muestran rotura de la capa elástica interna (fig. 12C). Debido a la elevada presión arterial, los conductos venosos muchas veces desarrollan una pared fibrótica, desprovista de fibras elásticas (fig. 12D). Por el contrario, debido al alto flujo, los fenómenos trombóticos no son una característica de las MAV (fig. 13A). Sin embargo, los focos de proliferación microvascular son muy frecuentes³⁶ (fig. 13B). Supuestamente son focos reactivos proliferativos en expansión. La mayoría de las veces se ven como grupos capilares, pero también pueden mostrar una morfología similar a un granuloma piógeno, o incluso cambios pseudokaposiformes.

Uso de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de las malformaciones vasculares

Existen varios anticuerpos que pueden ayudar en el diagnóstico de las MV.

La forma irregular o dilatada de los vasos se puede resaltar utilizando marcadores endoteliales comunes como el ERG, el CD31, el Factor VIII o el CD34 (fig. 13C)²⁵. Los 4 tiñen el endotelio tanto de los vasos sanguíneos como de los vasos linfáticos, sin embargo, el CD34 puede ser solo focalmente positivo o completamente negativo en algunos vasos linfáticos malformados, particularmente en los más grandes.

Los endotelios de los vasos linfáticos son positivos para D2-40 (fig. 13D), el receptor de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos (LYVE-1), el PROX1 y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-3 (VEGFR-3)³². La podoplanina es una proteína transmembrana que se encuentra en el endotelio de los vasos linfáticos. Varios anticuerpos comercializados reaccionan con la podoplanina, entre los cuales, el D2-40 es el más utilizado. La expresión de podoplanina está regulada por el gen *PROX1*. Existen anticuerpos contra la proteína transcrita por el gen y la positividad citoplasmática del endotelio se considera un marcador de naturaleza linfática³⁷. Hay anticuerpos contra PROX1 y la inmunotinción es nuclear en lugar de citoplasmática. LYVE-1 es un receptor de hialuronano y algunos estudios han encontrado que es tan eficaz como D2-40 en la tinción del endotelio de las malformaciones linfáticas³⁸. VEGFR-3 se expresa en el endotelio linfático y podría desempeñar un papel importante en la linfangiogénesis³⁹. Este también se

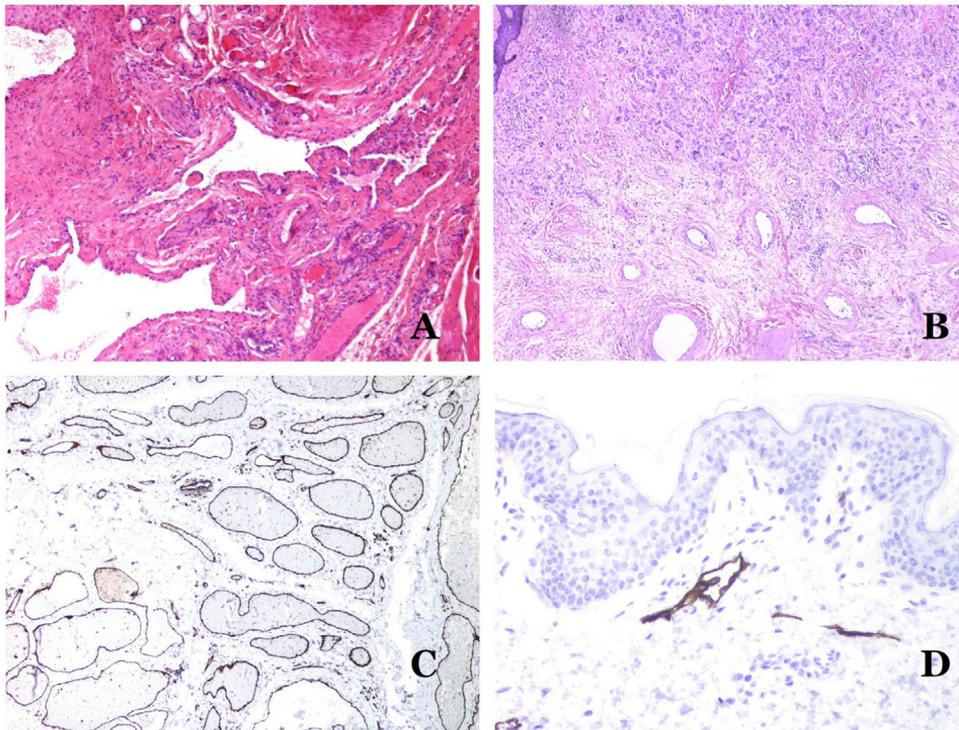


Figura 13 A) Malformación arteriovenosa (hematoxilina-eosina $\times 40$). B) Foco de pequeños vasos proliferativos vasculares en una malformación vascular arteriovenosa (hematoxilina-eosina $\times 40$). C) Malformación venosa inmunoteñida con CD31. Los endotelios positivos destacan la morfología anormal de los vasos dilatados (CD31 $\times 40$). D) Inmunotinción para D2-40 que muestra un endotelio positivo en los linfáticos de la dermis papilar (D2-40 $\times 200$).

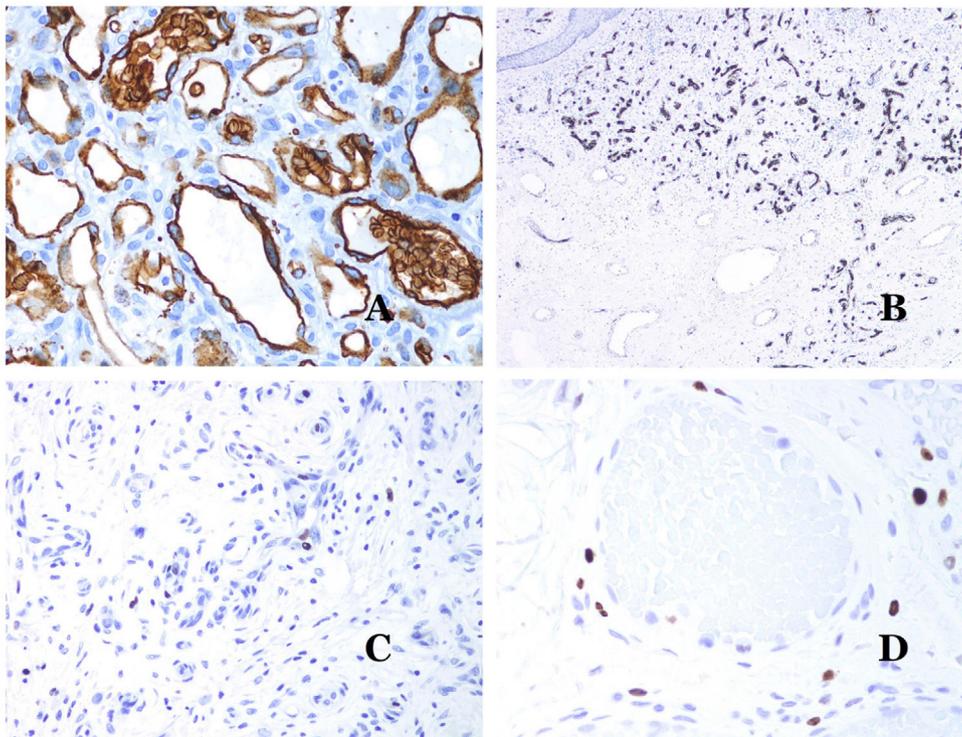


Figura 14 A) Hemangioma infantil positivo para GLUT-1. Los endotelios positivos se evidencian claramente. La positividad de los glóbulos rojos es útil como control (GLUT-1 $\times 400$). B) Inmunoexpresión de WT1 en un área de pequeños vasos sanguíneos proliferativos evidenciada en una malformación arteriovenosa (hematoxilina-eosina $\times 40$). C) Las áreas proliferativas que se observan principalmente en las malformaciones arteriovenosas son positivas para Ki-67 en un pequeño número de núcleos endoteliales (Ki67 $\times 200$). D) Malformación vascular. Inmunotinción con Ki67. Las células endoteliales son negativas. Se debe de tener cuidado de no leer mal las celdas positivas circundantes (Ki-67 $\times 400$).

ha encontrado en la angiogénesis de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, este marcador es mucho menos utilizado que el D2-40 o el LYVE-1 en la identificación de los vasos linfáticos.

La isoforma 1 del transportador de glucosa (GLUT-1) es un miembro de la familia de transportadores de glucosa a través de las membranas celulares. La regulación positiva de GLUT-1 se ha identificado en varias neoplasias y, por lo tanto, se ha encontrado útil para distinguirlas de ciertas entidades imitadoras, por lo que la inmunohistoquímica para GLUT-1 será útil en dichos casos. El diagnóstico diferencial entre el hemangioma infantil (GLUT-1-positivo)⁷ (fig. 14A) y la MV (GLUT1-negativo) es un buen ejemplo. Aunque hay que recordar que algunas malformaciones vasculares, como la malformación venosa verrugosa, son focalmente positivas para GLUT-1.

El anticuerpo del tumor de Wilms 1 (WT1) reconoce la proteína del tumor de Wilms, codificada por un gen ubicado en el cromosoma 11p13. La proteína es expresada por varios tumores con un patrón nuclear o citoplasmático. Durante mucho tiempo se afirmó que los tumores vasculares son positivos para WT1 (expresión citoplasmática) mientras que las MV eran negativas. Esta afirmación ya no es del todo cierta^{40,41}. La proteína se expresa en las áreas proliferativas vasculares, ya sea que ocurran en un tumor o en una malformación. Las áreas de proliferación microvascular, que se observan comúnmente en las malformaciones arteriovenosas, son positivas para WT1, al igual que las células endoteliales de los vasos más grandes (fig. 14B). WT1 también podría ser positivo en malformaciones venosas verrugosas en algunos tipos de malformaciones capilares como las que se observan en el síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa. En la evaluación de la inmunotinción de WT1, se debe considerar otra dificultad frecuente: la positividad por parte de los pericitos y/o células de músculo liso. Los pericitos y las células del músculo liso se pueden marcar con actina de músculo liso (AML)⁴², en contraste con la capa endotelial que es AML negativa. Esto también es importante para identificar correctamente las mitosis y la expresión del Ki-67 en las células endoteliales (AML negativas) a partir de las mitosis que a veces se observan en los pericitos (AML positivas). Mientras que los tumores vasculares son lesiones proliferantes y, por lo tanto, sus células endoteliales se tiñen con Ki-67, las MV no se tiñen con Ki-67 o solo muestran proliferación en los pequeños vasos sanguíneos proliferantes recién formados (fig. 14C). Exceptuando dichos focos, las células endoteliales son negativas en las MV, en contraste con las células musculares y conectivas circundantes (fig. 14D).

Conclusiones

Cuando un dermatopatólogo identifica una anomalía vascular en una biopsia, varios signos deben alertarlo sobre la posibilidad de una MV, como la evidencia de vasos dismórficos o una tasa de proliferación baja o nula. La identificación del tipo de vaso dismórfico será fundamental para diagnosticar el tipo de malformación vascular. La morfología de una malformación arteriovenosa equivale a una MV de alto flujo, lo que puede corroborarse mediante una ecografía doppler o una resonancia magnética dinámica. La historia clínica completa ayudará a identificar aquellos casos en los que

la MV forma parte de un síndrome. Por último, cuando sea necesario, los estudios genéticos pueden ayudar a identificar específicamente ciertas MV o síndromes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Al-Adnani M, Williams S, Rampling D, Ashworth M, Malone M, Sebire NJ. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system. *J Clin Pathol*. 2006;59:1278–82, <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.038240>.
- Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan JKC, Hasle H, Lazar AJ, Rossi S, et al. A summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: transitioning from the optical into the molecular era. *Cancer Discov*. 2022;12:331–55, <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1094>.
- Hashimoto T, Mesa-Tejada R, Quick CM, Bollen AV, Joshi S, Pile-Spellman J, et al. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2001;49:124–31, <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200107000-00019>. Discussion 131–132.
- Ren JG, Xia HF, Yang JG, Zhu JY, Zhang W, Chen G, et al. Down-regulation of polycystin in lymphatic malformations: possible role in the proliferation of lymphatic endothelial cells. *Hum Pathol*. 2017;65:231–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.016>.
- Detter MR, Snellings DA, Marchuk DA. Cerebral cavernous malformations develop through clonal expansion of mutant endothelial cells. *Circ Res*. 2018;123:1143–51, <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.118.313970>.
- Trindade F, Tellechea O, Torrello A, Requena L, Colmenero I. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:569–72, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e3182092527>.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31:11–22, [http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177\(00\)80192-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(00)80192-6).
- van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokx WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract*. 2017;213:591–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2017.04.023>.
- Malinverno M, Maderna C, Abu Taha A, Corada M, Orsenigo F, Valentino M, et al. Endothelial cell clonal expansion in the development of cerebral cavernous malformations. *Nat Commun*. 2019;10:2761, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-10707-x>.
- Snellings DA, Gallione CJ, Clark DS, Vozoris NT, Faughnan ME, Marchuk DA. Somatic mutations in vascular malformations of hereditary hemorrhagic telangiectasia result in Bi-allelic loss of ENG or ACVRL1. *Am J Hum Genet*. 2019;105:894–906, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.010>.
- Pabaney AH, Rammo RA, Tahir RA, Seyfried D. Development of De Novo arteriovenous malformation following ischemic stroke: Case report and review of current literature. *World Neurosurg*. 2016;96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.062>, 608.e5–608.e12.
- Amyere M, Aerts V, Brouillard P, McIntyre BAS, Duhoux FP. Somatic uniparental isodisomy explains multifocality of glomuvenous malformations. *Am J Hum Genet*. 2013;92:188–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.12.017>.

13. Brouillard P, Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet.* 2007;16:R140–9, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddm211>.
14. Oomori M, Ito S, Higuchi K. Fatal ruptured occult arteriovenous malformation in a young adult: An autopsy case report. *Surg Neurol Int.* 2022;13:284.
15. Guddeti RR, Dang G, Akinapelli A, Agarwal H, Stavas J. Massive inferior vena cava thrombosis associated with retroperitoneal venolymphatic malformation: Use of intravascular ultrasound for diagnosis and management. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:e187–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.08.031>.
16. Saggi S, Winkler EA, Ammanuel SG, Morshed RA, Garcia JH, Young JS, et al. Machine learning for predicting hemorrhage in pediatric patients with brain arteriovenous malformation. *J Neurosurg Pediatr.* 2022;30:203–9, <http://dx.doi.org/10.3171/2022.4.peds21470>.
17. Dhagat PK, Jain M, Farooq A. MRI evaluation of soft tissue vascular malformations. *Indian J Radiol Imaging.* 2020;30:184–9, http://dx.doi.org/10.4103/ijri.IJRI.439_19.
18. Kociemba A, Karmelita-Katulska K, Stajgis M, Oszkinis G, Pyda M. Distinguishing high-flow from low-flow vascular malformations using maximum intensity projection images in dynamic magnetic resonance angiography – comparison to other MR-based techniques. *Acta Radiol.* 2016;57:565–71, <http://dx.doi.org/10.1177/0284185115615005>.
19. Pinheiro M, Carreira M, Rocha-Neves J. Management of the upper limb arteriovenous malformations. *Port J Card Thorac Vasc Surg.* 2022;29:45–51, <http://dx.doi.org/10.48729/pjctvs.184>.
20. Seront E, van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Rapamycin and treatment of venous malformations. *Curr Opin Hematol.* 2019;26:185–92, <http://dx.doi.org/10.1097/moh.0000000000000498>.
21. Dekeuleneer V, Seront E, van Damme A, Boon LM, Vikkula M. Therapeutic advances in vascular malformations. *J Invest Dermatol.* 2020;140:756–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.001>.
22. Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G, Alomari AI, Rischewski J, Fishman SJ, et al. Vascular lesions of bone in children, adolescents, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. *Virchows Arch.* 2009;454:161–79, <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-008-0709-3>.
23. Le Cras TD, Goines J, Lakes N, Pastura P, Hammill AM, Adams DM, et al. Constitutively active PIK3CA mutations are expressed by lymphatic and vascular endothelial cells in capillary lymphatic venous malformation. *Angiogenesis.* 2020;23:425–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s10456-020-09722-0>.
24. Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HP, 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.01.007>.
25. Colmenero I, Knöpfel N. Venous malformations in childhood: clinical, histopathological and genetics update. *Dermatopathology (Basel).* 2021;8:477–93, <http://dx.doi.org/10.3390/dermatopathology8040050>.
26. Larkin SC, Wentworth AB, Lehman JS, Tollefson MM. A case of extensive acquired progressive lymphangioma. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:486–9, <http://dx.doi.org/10.1111/pde.13486>.
27. Hung W. Primary lymphangioendothelioma of the nose. *Arch Otolaryngol (1925).* 1950;52:278–83, <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1950.00700030299016>.
28. Jones EW, Winkelmann RK, Zachary CB, Reda AM. Benign lymphangioendothelioma. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:229–35, [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70203-t](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(90)70203-t).
29. Mehregan DR, Mehregan AH, Mehregan DA. Benign lymphangioendothelioma: Report of 2 cases. *J Cutan Pathol.* 1992;19:502–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.1992.tb01604.x>.
30. Nozaki T, Nosaka S, Miyazaki O, Makidono A, Yamamoto A, Niwa T, et al. Syndromes associated with vascular tumors and malformations: A pictorial review. *Radiographics.* 2013;33:175–95, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.331125052>.
31. Miller D. Arteries. En: Lindberg M, Lamps L, editores. *Normal histology.* 2nd ed. Elsevier; 2018. p. 94–7 [chapter 20].
32. Gallagher PJ, van der Wal AC. Blood vessels. En: Mills SE, editor. *Histology for pathologists.* 5th ed. Wolters Kluwer; 2020. p. 463–516 [chapter 8].
33. Miller D. Capillaries, veins and lymphatics. En: Lindberg M, Lamps L, editores. *Normal histology.* 2nd ed. Elsevier; 2018. p. 98–101 [chapter 21].
34. Chen KR. The misdiagnosis of superficial thrombophlebitis as cutaneous polyarteritis nodosa: Features of the internal elastic lamina and the compact concentric muscular layer as diagnostic pitfalls. *Am J Dermatopathol.* 2010;32:688–93, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181d7759d>.
35. Yus ES, Simón RS, Requena L. Vein, artery, or arteriole? A decisive question in hypodermal pathology. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:229–32, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e3182157ed1>.
36. Meijer-Jorna LB, van der Loos CM, de Boer OJ, van der Horst CM, van der Wal AC. Microvascular proliferation in congenital vascular malformations of skin and soft tissue. *J Clin Pathol.* 2007;60:798–803, <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.038885>.
37. Miettinen M, Wang ZF. Prox1 transcription factor as a marker for vascular tumors-evaluation of 314 vascular endothelial and 1086 nonvascular tumors. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:351–9, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318236c312>.
38. Florez-Vargas A, Vargas SO, Debelenko LV, Perez-Atayde AR, Archibald T, Kozakewich HPW, et al. Comparative analysis of D2-40 and LYVE-1 immunostaining in lymphatic malformations. *Lymphology.* 2008;41:103–10.
39. Witmer AN, van Blijswijk BC, Dai J, Hofman P, Partanen TA, Vrensen GF, et al. VEGFR-3 in adult angiogenesis. *J Pathol.* 2001;195:490–7, <http://dx.doi.org/10.1002/path.969>.
40. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M. Correct evaluation and interpretation of WT-1 immunostaining in vascular lesions. *J Cutan Pathol.* 2014;41:754–5, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.12358>.
41. Rastogi K, Singh L, Khan NA, Goyal S, Khatri A, Gupta N. Benign vascular anomalies: A transition from morphological to etiological classification. *Ann Diagn Pathol.* 2020;46:151506, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151506>.
42. Alarcon-Martinez L, Yilmaz-Ozcan S, Yemisci M, Schallek J, Kiliç K, Can A, et al. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. *Elife.* 2018;7, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.34861>.