

Impacto de la aplicación del marcador GLUT-1 en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías vasculares congénitas*

J.C. López Gutiérrez¹, J.A. Tovar¹, M. Patrón²

¹Departamento de Cirugía Pediátrica. ²Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz, Madrid.

RESUMEN: El transportador de glucosa 1 (GLUT-1) es un marcador inmunohistoquímico capaz de diferenciar los hemangiomas del resto de anomalías vasculares.

Desde su descubrimiento en el año 2000 por P.E. North su uso se ha generalizado tanto en el diagnóstico clínico como en la investigación de las diferentes anomalías vasculares.

Hemos utilizado este marcador en el análisis prospectivo y retrospectivo de 90 pacientes divididos en 5 grupos:

- *Grupo I:* Pacientes menores de un año de edad con hemangiomas proliferativos.
- *Grupo II:* Pacientes con hemangiomas proliferativos entre 1 y 15 años de edad.
- *Grupo III:* Pacientes mayores de 15 años con anomalías vasculares diagnosticadas como «angiomas».
- *Grupo IV:* Pacientes con malformaciones vasculares de alto y bajo flujo.
- *Grupo V:* Pacientes con tumores vasculares distintos del hemangioma.

De este estudio se han obtenido las siguientes conclusiones.

En primer lugar, debemos seguir avanzando en la correcta nomenclatura de las anomalías vasculares, y GLUT-1 ayuda a los pediatras, radiólogos, patólogos, dermatólogos y cirujanos no familiarizados con estos trastornos a no denominar angioma a cualquier lesión vascular cutánea o visceral.

En segundo lugar, la biopsia de los tumores vasculares en el recién nacido vuelve a tener interés ya que permite iniciar o desechar con garantías tratamientos farmacológicos agresivos en pacientes que no los necesitan.

Finalmente, la inmunohistoquímica con GLUT-1 ayuda al desarrollo multidisciplinar de equipos de estudio de anomalías vasculares al permitir correlacionarla clínica, radiológica e histopatológicamente.

PALABRAS CLAVE: Anomalías vasculares; Malformaciones vasculares; Tumores vasculares; GLUT-1.

THE IMPACT OF GLUT-1 APPLICATION ON VASCULAR ANOMALIES PROGRAM OVER A TWO YEARS PERIOD

ABSTRACT: Hemangiomas of infancy have a unique vascular phenotype demonstrated by glucose transporter 1 (GLUT-1) staining marker.

Correspondencia: J.C. López Gutiérrez, Dpto. Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil La Paz. Pº de la Castellana 261, 28046 Madrid.

*Trabajo galardonado con el Premio Presidentes de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica en su edición 2004.

Recibido: Mayo 2004

Aceptado: Febrero 2005

Since its first description by P. E. North in 2000 its use has become widely spread by clinicians and researchers in the field of vascular anomalies.

We prospectively and retrospectively used GLUT-1 marker on 90 patients divided in five groups over a two years period.

- *Grupo I:* Hemangiomas under 1 year of age.
- *Grupo II:* Hemangiomas between 1 and 15 years of age.
- *Grupo III:* Misdiagnosed angiomas in patients older than 15 years.
- *Grupo IV:* Patients with low and high flow vascular malformations
- *Grupo V:* Vascular tumors other than hemangiomas.

As a result of the study, significant improvement has been noticed by the authors in appropriate vascular anomalies classification by primary care physicians involved in the study. Angioma is not anymore synonym of vascular birthmark.

In addition the management of the newborn with a vascular tumour benefit from a more appropriate antiangiogenic therapy. Patients with RICH (rapidly involuting congenital hemangioma) or NICH (non involuting congenital hemangioma) pattern after biopsy and immunohistochemical study did not receive any pharmacological agent as a part of their treatment.

Finally GLUT-1 helped multidisciplinary vascular anomalies team development by promoting clinical, radiological and histopathologic correlations between different specialists.

KEY WORDS: Vascular anomalies; Vascular malformations; Vascular tumors; Glut-1.

INTRODUCCIÓN

La historia del diagnóstico diferencial de las anomalías vasculares es reciente y estamos viviendo su expansión basada en el más profundo conocimiento de la angiogénesis. La investigación oncológica y la búsqueda de fármacos que, al inhibir la proliferación vascular tumoral, consigan frenar el crecimiento y expansión a distancia de los tumores malignos han supuesto un apoyo fundamental en este proceso. Los primeros intentos han sido clínicos y para ellos hay que remontarse muchas décadas.

Sigue extendida entre la comunidad médica la denominación de angioma a cualquier anomalía cutánea de aspecto vascular o de color rojizo, lo que quita cualquier fiabilidad al

diagnóstico clínico. Así, por ejemplo, hasta el 90% de los denominados «angiomas» que afectan al sistema nervioso central publicados en este período de tiempo corresponden a malformaciones vasculares. Este error se repite sistemáticamente en la revisión bibliográfica de las anomalías vasculares óseas y viscerales sin ninguna consideración al origen congénito o adquirido de las mismas⁽¹⁻²⁴⁾.

En un reciente estudio, Hand y Frieden encuentran tal confusión nosológica en los actuales textos de genética médica que sólo un 20% de las denominaciones a distintos tipos de anomalías vasculares era correcta⁽²⁾.

No hay estudios que intenten distinguir entre tumores vasculares congénitos y de desarrollo posnatal antes de 1995. Todavía en la actualidad este campo no ha conseguido atraer a muchos patólogos interesados y hasta hace poco ha resultado imposible encontrar estudios sobre las diferencias histológicas entre angiomas congénitos rápidamente involutivos y no involutivos.

No hay en la actualidad marcadores que seleccionen tumores vasculares diferentes de los hemangiomas, lo que obliga a la biopsia como método diagnóstico inevitable. Aún así y una vez más, la falta de consenso entre patólogos, incluso dentro del mismo centro, hace muy difícil el estudio homogéneo de las piezas de resección.

En resumen, las clasificaciones clínica e histológica actuales de las anomalías vasculares congénitas no permiten distinguir de forma efectiva los distintos grupos, persistiendo una confusión considerable en la denominación de estas enfermedades.

Nuestra hipótesis es que si hubiera un método diagnóstico diferencial de diversas anomalías vasculares podrían separarse en grupos y de esta forma seleccionar para cada uno protocolos diagnósticos y pautas de tratamiento específico.

Puesto que la inmunohistoquímica con anticuerpo MYM para proteína de transporte de glucosa GLUT-1 policlonal de conejo ha conseguido distinguir varios grupos, podría ser un instrumento eficaz que permitiera una aproximación taxonómica, clínica y terapéutica más adecuada⁽²⁵⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado retrospectivamente pacientes con diagnóstico previo de anomalía vascular intervenida quirúrgicamente y aplicado en las piezas de resección técnicas de inmunohistoquímica para determinar su carácter evolutivo, estableciendo concordancia entre el diagnóstico previo y el actual derivado de los hallazgos inmunohistoquímicos.

Igualmente hemos revisado prospectivamente mediante técnicas de inmunohistoquímica pacientes nacidos con anomalías vasculares y seguido su evolución en los primeros años de vida.

Se han estudiado 90 pacientes con anomalías vasculares entre un día y 65 años de edad, intervenidos quirúrgicamente en nuestro hospital entre los años 1992 y 2002, y se han

dividido en 5 grupos en función del tipo de anomalía (hemangioma, malformaciones vasculares y tumores vasculares). Los pacientes con hemangiomas se han subdividido en grupos de edad debido al diferente comportamiento clínico, histológico e inmunohistoquímico que presentan a lo largo de su ciclo biológico, fenómeno que no ocurre con otras anomalías. De esta manera se abarca de forma completa todo el abanico de posibilidades diagnósticas de anomalías vasculares en la infancia, lo que ofrece un panorama de conjunto en su comportamiento frente a GLUT-1 y resaltan las diferencias que presenta cada grupo.

Hemos estudiado las historias clínicas de todos los pacientes incluyendo la biopsia o pieza de resección, analizando el sexo y la edad a la que apareció la anomalía vascular, el aspecto, localización, tamaño, evolución y complicaciones. Se han evaluado y recogido los distintos tratamientos a los que se han sometido previamente a la extirpación quirúrgica, así como los distintos estudios de imagen y pruebas de laboratorio realizadas.

Las variables numéricas continuas se han descrito estadísticamente como medias \pm DS y se han comparado cuando fue necesario mediante pruebas paramétricas (ANOVA o test t de Student) o no paramétricas (Kruskal-Wallis o Mann Whitney) según su tamaño muestral, homogeneidad y dispersión. Las variables cualitativas se compararon cuando fue necesario mediante tablas de contingencia y test de X^2 o test exacto de Fisher. Se aceptó como umbral de significación un valor de $p < 0,05$.

Grupo I: Pacientes menores de un año de edad con hemangiomas proliferativos.

Constituido por 10 niños con tumores vasculares de proliferación perinatal y hasta los 6 primeros meses de vida, en los que, bajo el diagnóstico clínico de hemangioma, se ha indicado la extirpación quirúrgica por presentar alguna complicación, alcanzar un tamaño considerable, asentar en localización desfavorable o dar lugar a ansiedad en los padres.

Se ha seleccionado este grupo de edad para comparar los hallazgos inmunohistoquímicos durante el proceso de proliferación (primer año de vida) con los que acontecen en el proceso de involución.

En este grupo se han estudiado 6 pacientes de forma retrospectiva y 4 de forma prospectiva.

Grupo II: Pacientes con hemangiomas proliferativos entre 1 y 15 años de edad.

Constituido por 20 niños con tumoraciones vasculares que habían proliferado durante el primer año de vida y que con el diagnóstico clínico de hemangioma se extirparon entre el 2º y 15º año de vida por presentar una involución lenta, localización desfavorable o secuelas funcionales o estéticas.

El interés de este grupo de pacientes radica en que durante esta etapa de la vida se produce de forma paulatina el fenómeno de apoptosis endotelial del hemangioma, lo que permitirá comparar los hallazgos inmunohistoquímicos con los que tienen lugar durante la proliferación del mismo (primer año).

De este grupo de pacientes, 12 fueron estudiados de forma retrospectiva y 8 prospectiva.

Grupo III: Pacientes mayores de 15 años con anomalías vasculares diagnosticadas como «angiomas».

Formado por 18 adultos a los que se les ha extirpado una lesión vascular cutánea por motivos estéticos y en los que el diagnóstico clínico e histológico previo era de angioma.

Se han seleccionado para actualizar el diagnóstico y evaluar los hallazgos inmunohistoquímicos de los tumores vasculares del adulto.

Los 18 pacientes han sido analizados de forma retrospectiva.

Grupo IV: Pacientes con malformaciones vasculares de alto y bajo flujo.

Se han agrupado 22 niños y adultos con anomalías vasculares de evolución lenta sin signos de crecimiento tumoral que fueron extirpadas por sangrado, dolor, ulceración, deformidad o impotencia funcional.

Se han agrupado para evaluar los hallazgos inmunohistoquímicos que presentan en el contexto de la similitud clínica, 16 de los pacientes fueron estudiados retrospectivamente y 6, prospectivamente.

Grupo V: Pacientes con tumores vasculares distintos del hemangioma.

Constituido por 20 niños con tumores vasculares que han presentado una evolución atípica y diferente de la que tiene lugar en el hemangioma. Tanto la involución rápida como la falta de proliferación o la aparición en edades tardías son hallazgos que descartan ese diagnóstico. Todos fueron extirpados o biopsiados para su correcta identificación.

Seis pacientes fueron evaluados de forma retrospectiva y 14 de forma prospectiva.

RESULTADOS

En piel normal no se apreció inmunorreacción microvascular específica para GLUT-1. El perineuro, la membrana del hematíe y el tejido cerebral, sin embargo, presentan intensa inmunoreactividad para GLUT-1 y han sido utilizados como controles.

La positividad de la inmunorreacción siguió la ley del todo o nada y apareció en toda la longitud de un mismo vaso, siendo siempre inapreciable en el tejido normal adyacente a la lesión.

En los pacientes más jóvenes, la positividad del GLUT-1 fue más intensa y afectando a la práctica totalidad de los vasos. Este fenómeno va decreciendo proporcionalmente a la edad del paciente o, lo que es lo mismo, al grado de involución de la tumoración.

En el grupo de los *hemangiomas proliferativos menores de un año*, la inmunorreacción frente al GLUT-1 fue positiva en todos los casos. El diagnóstico histológico fue de hemangioma proliferativo infantil en los 20 pacientes, lo cual resultó ser estadísticamente significativo.

En el grupo de *hemangiomas proliferativos entre uno y 15 años*, la reactividad del GLUT-1 fue intensa en 12 pacientes y negativa en 8. Éstos correspondían a pacientes con lesiones residuales en los que el componente endotelial ha desaparecido y sólo presentaban material fibroadiposo postapoptótico en la pieza de resección. No hemos encontrado ninguna relación entre la edad de aparición de la tumoración, duración de la fase proliferativa, tamaño de la lesión e involución de la tumoración. Sin embargo, sí es significativo que todos los resultados negativos en la inmunohistoquímica hayan aparecido en niños mayores de 10 años. El diagnóstico histológico fue similar al clínico: hemangioma proliferativo infantil.

La proporción de hemangiomas GLUT-1 positivos el grupo 1 era significativamente mayor que en el grupo 2 (test exacto de Fisher $p = 0,02$).

En el grupo de *anomalías vasculares diagnosticadas como angiomas* en mayores de 15 años, la extirpación quirúrgica fue llevada a cabo por cirujanos ajenos al estudio y pertenecientes a otros servicios. Por este motivo, todos los pacientes de este grupo con edades comprendidas entre los 15 y los 64 años son de diagnóstico clínico e histológico incierto, ya que ninguno de ellos ha presentado positividad en la reacción frente al GLUT-1, lo que implica que eran tumores diferentes a los del grupo 1 y 2 y que, por tanto, habían sido diagnosticados erróneamente como hemangiomas. En 17 pacientes, el diagnóstico final actualizado fue de malformación venosa y en uno de malformación capilar.

En el grupo de *malformaciones vasculares de alto y bajo flujo*, todos ellos habían sido diagnosticados como «angiomas» antes de acudir a nuestro centro.

La forma de aparición, evolución y la exploración clínica motivaron el cambio en el diagnóstico clínico pasando a denominarse malformación venosa (17 pacientes) y arteriovenosa (5 pacientes) respectivamente. El diagnóstico histológico era similar al clínico pero inespecífico en cuanto a los hallazgos. En todos los casos la reacción frente al marcador GLUT-1 fue negativa.

En el grupo de *tumores vasculares con diagnóstico clínico diferente al hemangioma proliferativo*, el estudio inmunohistoquímico con GLUT-1 fue negativo. El diagnóstico histológico de las tumoraciones fue de angioma congénito rápidamente involutivo en 7 niños, angioma congénito no involutivo en 2, granuloma piogénico en 5, hemangioendotelioma kaposiforme en 2, angioblastoma en 2 y hemangiopericitoma en 2.

De los 90 pacientes estudiados, en 58 se ha llevado a cabo el estudio inmunohistoquímico de forma retrospectiva, mientras que en 32 se ha realizado de forma prospectiva.

De los 58 pacientes que habían sido evaluados y tratados previamente al inicio del estudio, 22 estaban diagnosticados erróneamente a la luz de los resultados del estudio inmunohistoquímico. Este hecho acontece sin duda como resultado de aplicar mayor rigor en la nomenclatura y cribar el diagnóstico clínico inicial por el paso del tiempo y la aplicación del marcador GLUT-1. Sin embargo, en los pacientes en los

que se ha realizado de forma simultánea la biopsia y el estudio inmunohistoquímico, la correlación ha sido completa en 31 pacientes. Sólo en un paciente aún después de un año y tras ser valorado por diferentes especialistas, no hay consenso al respecto de su anomalía vascular facial, mixta, heterogénea, de evolución atípica y GLUT-1 negativa y está por tanto pendiente de diagnóstico definitivo.

El análisis estadístico de variables como la edad o el sexo no ha puesto de manifiesto diferencias significativas.

Considerando el grupo de todos los pacientes, el 77% presentó inmunorreacción negativa.

DISCUSIÓN

La inexistencia de estudios similares previos hace que la comparación de nuestros resultados con otras series sea difícil de establecer.

La positividad de la inmunorreacción de los hemangiomas proliferativos frente al GLUT-1 fue puesta de manifiesto por Paula E. North en el año 2000⁽²⁶⁾. Dado que en estudios previos este marcador se había mostrado específico del tejido placentario, se estableció la teoría patogénica del origen trofoblástico de los hemangiomas. Este aspecto no ha sido corroborado en nuestro grupo. Ninguno de nuestros pacientes tenía antecedentes de biopsia corial diagnóstica prenatal, hecho éste que se considera altamente relacionado con la aparición de hemangiomas.

No hay dudas sobre la total especificidad de la respuesta de los hemangiomas proliferativos frente al GLUT-1 en cuanto a los resultados obtenidos en el grupo I de pacientes de nuestro estudio (100% de positividad).

Más difícil de valorar resulta la negatividad de la respuesta en pacientes con hemangiomas de mayor edad (grupo II de estudio).

North encontró 100% de positividad en niños con hemangiomas de hasta 7 años, y sin embargo nosotros hemos encontrado hasta un 40% de inmunorreacción negativa, lo que podría tener dos explicaciones:

La primera es que la biopsia puede ser no representativa al no incluir en el fragmento endotelio vascular, bien por defecto en la toma o bien por atrofia involutiva del mismo.

La segunda es que la edad sea un factor muy significativo a la hora de establecer valoraciones en este grupo. La fase involutiva del hemangioma puede durar entre 1 y 10 años, no conociéndose el factor que regula la velocidad de este proceso, de modo que pacientes con 2 o 3 años pueden ocasionalmente mostrar el mismo grado de involución tumoral que otros con 8 o 9 años. En este contexto es difícil pues establecer correlaciones entre positividad en la reacción y edad a partir del inicio de la fase involutiva. Sin embargo parece evidente que cuanto mayor sea la edad del paciente, más involución y apoptosis cabe encontrar en el hemangioma y por tanto mayor posibilidad de que la reacción inmunohistoquí-

mica sea negativa al no haber endotelio activo en la pieza. En nuestro grupo la edad media es de 8 años y estamos convencidos de que esta «avanzada edad» del hemangioma justifica la alta tasa de reacciones negativas frente al GLUT-1.

La positividad para el marcador GLUT-1 permite que podamos asegurar que la fase proliferativa va a ir seguida de un período estacionario tras el cual acontecerá la involución por apoptosis endotelial vascular.

Esto implica que pueden beneficiarse siempre de un tratamiento conservador y que la indicación de extirpación quirúrgica estará basada en consideraciones estéticas o psicológicas.

Igualmente nos permite garantizar la indicación de tratamiento farmacológico pertinente en caso de complicaciones o crecimiento desmesurado que afecta a estructuras vecinas.

Tanto los corticoides como el interferón tienen efecto antiangiogénico en la fase proliferativa de los hemangiomas y nunca en malformaciones vasculares, por lo que la positividad para GLUT-1 es garantía de indicación terapéutica farmacológica, mientras que la negatividad contraindica formalmente la administración de estos fármacos por su nulo beneficio y sus efectos secundarios potencialmente devastadores, especialmente en terapias prolongadas.

Respecto al resultado obtenido en el tercer grupo de estudio (falsos angiomas) caben numerosas consideraciones. El hecho de que el 100% de lesiones clínicamente diagnosticadas como «angiomas» sea GLUT-1 negativo implica necesariamente un error en la denominación de la tumoración. Resulta evidente, como ya hemos señalado, que la mayor parte de la comunidad médica utiliza erróneamente el término angioma, aplicándolo a cualquier lesión cutánea o visceral de aspecto vascular. Este hecho es todavía extensible a los criterios y clasificaciones histopatológicas tradicionales aún en vigor y en parte es una de las justificaciones de este trabajo.

La distinción entre malformaciones vasculares venosas de distinto tipo es desde el punto de vista histológico extraordinariamente difícil. Sólo la estrecha colaboración entre el clínico, cirujano y patólogo permite establecer diagnósticos fiables. El hecho de que histológicamente no se hayan encontrado en este grupo tumores vasculares identificables (angioblastoma, hemangioendotelioma kaposiforme, hemangio-pericitomas, etc.) y que su reacción frente al GLUT-1 sea negativa en todos los casos, deja como única opción la asunción de que la lesión extirpada a estos pacientes correspondía a malformaciones venosas cutáneas, denominadas erróneamente «angiomas».

Como ya hemos señalado a la vista de la literatura médica en los últimos diez años, este hecho sigue constituyendo la norma más que la excepción.

En el cuarto grupo de estudio (malformaciones vasculares) tampoco se ha detectado reactividad alguna frente al marcador.

Estos resultados ratifican en parte los hallazgos en los otros grupos. Probablemente la diferencia fundamental es que

estos 22 pacientes han sido valorados clínicamente con más rigor y se han diagnosticado previamente como malformaciones vasculares y no como «angiomas».

Por lo demás se confirma de nuevo que el endotelio de las malformaciones de alto y bajo flujo es diferente del que presentan los hemangiomas, hecho éste significado por Mulliken en su publicación inicial y que fué el punto de arranque del conocimiento actual de estos trastornos⁽¹⁾.

No hay en nuestros días ningún marcador que, en las fases precoces de evolución de las malformaciones, nos ayude a distinguir su naturaleza. Sólo la paciencia a la espera de su comportamiento en los primeros meses de vida y la modernización de los equipos de diagnóstico no invasivo (resonancia magnética vascular) permitirán avanzar en este terreno.

De hecho incluso los criterios de Mulliken están siendo revisados al respecto de la diferenciación entre malformaciones capilares y arteriovenosas.

Waner sugiere que las malformaciones arteriovenosas deberían en realidad llamarse capilares, ya que el origen fisiopatológico de la malformación se encuentra en el esfínter precapilar, mientras que las malformaciones capilares afectan predominantemente al espacio venular y deberían por ello denominarse malformaciones venulares de forma más rigurosa⁽²⁷⁾.

El hecho cierto es que en ninguno de los casos existe la posibilidad de reacción positiva frente al marcador GLUT-1 y esto debe ayudar, especialmente al clínico menos experto, a distinguirlos de los hemangiomas.

La ausencia de reactividad de estas anomalías frente al GLUT-1 hace que puedan diferenciarse inmediatamente de los hemangiomas proliferativos especialmente cuando estos no son superficiales y en las primeras semanas de vida. Ante la presencia de una masa vascular en el tejido subcutáneo en el primer trimestre, la primera ayuda diagnóstica sería la resonancia magnética pero debe realizarse con anestesia general y puede no ser concluyente, por lo que ante la duda, la biopsia es definitiva si se pretenden tomar decisiones terapéuticas precoces.

El quinto grupo de estudio de 20 tumores congénitos distintos del hemangioma es, sin duda, el de mayor dificultad clínica y en el que la inmunohistoquímica juega un papel más relevante.

En primer lugar, los pacientes tienen pocas semanas de vida, por lo que las decisiones e información a los padres tienen trascendencia singular. Por otra parte, el conocimiento de los tumores vasculares congénitos es reciente y en expansión y desarrollo vertiginosos. Cada tres meses aproximadamente se publican artículos reveladores sobre su comportamiento, diagnóstico diferencial ecográfico y angiográfico, etc., por lo que el conocimiento que tenemos de ellos es reciente.

El hecho de que mediante el estudio inmunohistoquímico podamos descartar en el recién nacido que el tumor vascular congénito corresponda a un hemangioma proliferativo permite orientar de forma precoz el tratamiento a seguir.

Dado que los criterios histológicos de algunos de estos tumores se están definiendo en la actualidad, la identificación precoz es casi imposible y el diagnóstico es con frecuencia retrospectivo.

Angiomas congénitos. La inmunorreactividad negativa frente al GLUT-1 permite distinguirlos de los hemangiomas proliferativos, lo cual es difícil desde el punto de vista clínico e histológico en los primeros días de vida. Recordemos que algunos hemangiomas proliferativos, especialmente en prematuros, están también presentes en el momento del parto. Una vez que se constata la negatividad en la biopsia, podemos esperar dos posibilidades: la involución rápida y completa en los primeros meses de vida o la persistencia de la tumoración, en cuyo caso está ya indicada la extirpación quirúrgica. En cualquier caso nunca deberán administrarse corticoides o interferón a estos pacientes por las nulas posibilidades de respuesta.

Otros tumores. Tanto el angioblastoma como el heman-gioendotelioma kaposiforme o el granuloma piógeno son GLUT-1 negativos, pero tienen un patrón histológico característico que permite distinguirlos de los demás. En todos ellos puede llevarse a cabo la extirpación quirúrgica una vez confirmado el diagnóstico.

Finalmente, y a modo de reflexión sobre la experiencia en nuestro centro, hemos constatado cómo en el grupo de pacientes que se han valorado de forma retrospectiva, la tasa de correlación diagnóstica es muy baja (38%) mientras que la prospectiva es totalmente satisfactoria (100%), lo que confirma que la valoración multidisciplinar de los enfermos y en el contexto de un programa específico, consigue una efectividad muy superior a la previa.

Comparando los grupos de diagnóstico retrospectivo y simultáneo encontramos una diferencia significativa de acierto en la caracterización definitiva cuando se ha usado el marcador GLUT-1 de forma precoz, simultánea al estudio histológico.

La realización de una biopsia en los casos de duda diagnóstica o evolución imprevista en una anomalía con diagnóstico previo, no sólo nos permite su interpretación inmunohistoquímica sino el valioso despistaje de tumores de aspecto vascular y de otra estirpe histológica y comportamiento más agresivo como el fibrosarcoma, teratoma, rhabdomyosarcoma, epignatus y encefalocelo entre otros.

El estudio inmunohistoquímico de los tumores vasculares acerca al especialista de atención primaria la posibilidad de avanzar con fiabilidad en el seguimiento de niños con hemangiomas, lo cual, dada la alta incidencia de estos tumores, tiene repercusiones sanitarias indudables.

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio a partir de la aplicación del marcador GLUT-1 en el diagnóstico de anomalías vasculares congénitas, sugerimos la puesta en marcha de un protocolo diagnóstico terapéutico que incluya la valoración multidisciplinar de estos pacientes según los siguientes criterios:

Ante la presencia de una anomalía vascular cuyo diagnóstico clínico no pueda establecerse con seguridad en los primeros meses de vida, o que plantee la necesidad de utilizar medios terapéuticos agresivos a muy corto plazo, es procedente realizar una biopsia de la lesión y evaluar la reacción inmunohistoquímica frente al marcador GLUT-1.

Si la respuesta es positiva, la lesión corresponde con toda seguridad a un hemangioma proliferativo y no es necesaria ninguna otra prueba complementaria. Es muy probable que responda al tratamiento farmacológico con esteroides sistémicos o intralesionales y al interferón, y su evolución será indefectiblemente a la regresión en un período de tiempo variable.

En numerosos estudios retrospectivos, incluyendo nuestra experiencia en los últimos 15 años, queda demostrado que un 40% de los hemangiomas que involucionan hacia los 6 años y un 80% de los que involucionaron hacia los 12 años precisaron algún tipo de tratamiento quirúrgico, casi siempre con anestesia general y frecuentemente con escasa o nula diferencia respecto a la extirpación precoz de la lesión^(13,16,17).

Si consideramos el impacto psicológico que una tumoración vascular visible provoca en el desarrollo del niño y en sus padres durante un período prolongado, y la mínima morbilidad que en la actualidad representan la terapia con esteroides o la extirpación quirúrgica, la postura de abstención terapéutica puede ser la más cómoda pero no la más indicada.

El 60% de los hemangiomas afectan a la cara y el cuello habitualmente en una línea que empieza en la sien, cruzando la órbita por la ceja, glabella y canto interno, hasta el ala nasal, columela y filtrum para, rodeando la comisura labial, terminar en el labio inferior. Parece que esta línea corresponde a líneas embriológicas de fusión, y que las células totipotenciales en esa zona serían más sensibles al estímulo angiogénico.

Una vez que pasadas pocas semanas de vida hay certeza diagnóstica al respecto de un hemangioma facial es imprescindible plantearse algunas preguntas: ¿Qué tamaño aproximado alcanzará? ¿Va a ulcerarse? ¿Afectará al campo visual? ¿Dificultará la alimentación o la respiración nasal? ¿Va a deformar significativamente la cara del niño? ¿Es fácilmente extirpable sin secuelas?

En la mayoría de los casos estas preguntas tendrán una respuesta en un corto espacio de tiempo. A mayor experiencia, mayor certeza. Si la respuesta es afirmativa, el inicio de la terapia esteroidea o el tratamiento quirúrgico deben plantearse abiertamente.

Desde hace 10 años aplicamos un protocolo de tratamiento esteroideo a altas dosis que no ha producido hasta el momento ninguna complicación grave ni irreversible. Sabemos que la respuesta de los hemangiomas a los corticoides orales es variable y sólo eficaz en menos del 60% de los pacientes, pero también es cierto que la dosis habitualmente utilizada es insuficiente (1-2 mg/kg/día). Hemos encontrado, como otros autores, mucho más eficaz administrar de 3 a 5 mg/kg/día duran-

te una semana. Una vez pasado este tiempo se valora la respuesta. Si no ha habido, no es razonable que la haya prolongando el tratamiento. Si la hay se continúa durante otras tres semanas para, a continuación, disminuir la dosis hasta su retirada completa en 10 semanas. Si durante la retirada se produce un fenómeno de rebrote del angioma, subimos la dosis precedente y mantenemos dos semanas, tras las cuales se prosigue la retirada.

Dado que la fase proliferativa de los hemangiomas tiene dos picos de incidencia durante el 1^{er} y 2^o mes y durante el 5^o y 6^o, el tratamiento esteroideo será más eficaz si se aplica en estos incrementos de la actividad mitótica, no estando indicado aplicarlo a partir del 6^o mes por su escasa efectividad.

Valorar la eficacia del tratamiento es tarea difícil. Si se ha objetivado respuesta, debemos aportar confianza a los padres. Nunca sabremos qué habría ocurrido sin aplicar el tratamiento ni en qué porcentaje hemos conseguido reducir el tamaño de la lesión o la aparición de complicaciones, pero es evidente que hemos ayudado a minimizar las secuelas del crecimiento de la lesión y obtener mejores resultados que dejando evolucionar espontáneamente la tumoración.

No podemos seguir amparándonos en un supuesto alto riesgo de complicaciones en la administración de esteroides y negar así posibilidades de mejoría (a veces espectacular) a un nutrido grupo de pacientes con hemangiomas.

Gran parte de las esperanzas depositadas en el uso de interferón se han ido diluyendo con el paso del tiempo. Aunque presenta ventajas incontestables (es igual de efectivo a cualquier edad y no sólo en fase proliferativa como los esteroides, pudiéndose retirar brusca y no gradualmente) su eficacia es netamente inferior a la de la prednisona, su administración es más incómoda en el lactante (subcutánea) y, además, precisa de estrecho seguimiento neurológico ya que la aparición de diplejía espástica es mucho más habitual de lo que se pensó inicialmente⁽¹⁸⁾. Actualmente sólo los casos más graves, complicados y sin respuesta a esteroides son subsidiarios de ser tratados con interferón.

Finalmente, y al hablar de tratamiento quirúrgico, debemos responder a la pregunta crucial: ¿Cuándo está indicado extirpar un hemangioma? Desgraciadamente, está demasiado extendido entre la población general y el estamento médico la idea de que la anestesia general y el tratamiento quirúrgico en los primeros meses de vida son de mayor riesgo que en la pubertad, lo cual es rotundamente falso. Es más, procedimientos que tradicionalmente se hacían con anestesia local en el niño, se realizan en la actualidad mucho más cómodamente para el médico y el paciente bajo anestesia general y en régimen de cirugía menor ambulatoria. Es evidente que una vez que la indicación quirúrgica se establece, al igual por ejemplo que en los nevos congénitos gigantes, no hay ninguna explicación con base científica que justifique retrasar una intervención necesaria.

En algunos hospitales de nuestro entorno se llegan a realizar más de 1.000 circuncisiones anuales bajo anestesia gene-

ral. ¿Acaso no es la extirpación de un angioma facial desfigurante un motivo de mayor peso para realizar una intervención quirúrgica en un lactante?

Cada vez con más frecuencia extirpamos lesiones residuales, tras involución incompleta en pacientes de más de 10 años de edad a los que nunca se les ha dado la oportunidad de un tratamiento farmacológico y/o quirúrgico precoz.

Es evidente que el futuro en el tratamiento de los hemangiomas pasa por la aparición de nuevos fármacos antiangiogénicos y la evolución técnica en láser cada vez más selectivos de forma que podamos evitar que estos pacientes, y sus padres, no se vean obligados a pasar toda su infancia con una tumoración vascular y la repercusión psicológica que provoca.

Si la respuesta a la inmunorreacción con GLUT-1 es negativa, debe descartarse por medio del examen histopatológico el diagnóstico de angioblastoma o hemangioblastoma kaposiforme; en caso de confirmación se procederá a la extirpación quirúrgica y, si no es posible, al tratamiento farmacológico dirigido, iniciando primero la administración de corticoides, interferón $\alpha 2b$, si no hay respuesta a ellos, y finalmente vincristina en caso de no mejoría con los anteriores.

Las alternativas restantes son:

- Malformación vascular:
 1. Las malformaciones capilares son de fácil diagnóstico clínico.
 2. Las malformaciones venosas y arteriovenosas se identifican con la ayuda de eco-Doppler y angiorresonancia magnética.
- Angiomas congénitos: son raros y obligan a la espera de varias semanas para confirmar que van a involucionar rápidamente o que no lo van a hacer nunca y en este caso ser extirpados lo antes posible. Por otra parte, el diagnóstico diferencial histológico comienza a estar disponible en la actualidad.

Las ventajas de hacer este despistaje sucesivo son:

Informar a los padres de forma precoz de las posibilidades diagnósticas y tranquilizar al respecto de la evolución a corto plazo. Evitar la inquietud y el miedo.

Reducir al mínimo las pruebas diagnósticas que generalmente deben ser realizadas con anestesia general y con un coste elevado. Evitar pruebas innecesarias (arteriografías, gammagrafías).

Aplicar las medidas terapéuticas de forma controlada y dirigida iniciando el tratamiento por la de mayores posibilidades de efectividad y en los plazos de acción de eficacia. Obtener el máximo rendimiento terapéutico con tratamientos farmacológicos que serán largos, caros y molestos.

Minimizar el riesgo de efectos secundarios y complicaciones (inmunosupresión, diplejía espástica).

Obviar por completo la aplicación de medidas terapéuticas ineficaces o que contribuyan a empeorar el curso clínico del proceso (oclusión parcial de anomalías de alto flujo o tratamiento farmacológico de malformaciones vasculares).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico correcto de las anomalías vasculares congénitas es difícil de llevar a cabo por la heterogeneidad de su naturaleza, la falta de marcadores específicos y la carencia de equipos multidisciplinares especializados.

La clasificación de Virchow de 1863 debe ser desechada definitivamente por no ajustarse al comportamiento clínico y biológico de las anomalías vasculares y provocar una confusión en la nomenclatura que dificulta considerablemente su estudio y tratamiento. Gran parte de las malformaciones vasculares, especialmente las capilares, venosas y arteriovenosas, son diagnosticadas clínica e histológicamente erróneamente como angiomas, lo que da lugar a pautas diagnósticas y terapéuticas inefectivas.

La proteína de transporte de glucosa GLUT-1 es un marcador fiable y de interpretación sencilla que permite distinguir mediante su reacción inmunohistoquímica entre hemangiomas proliferativos y el resto de anomalías vasculares. Todos los hemangiomas en el primer año de vida son GLUT-1 positivos, mientras que el resto de anomalías y tumores vasculares son GLUT-1 negativos.

La combinación de la valoración clínica con el estudio inmunohistoquímico de las lesiones con el marcador GLUT-1 ofrece un grado satisfactorio de certeza diagnóstica que permite orientar un tratamiento óptimo y con el protocolo diagnóstico-terapéutico más efectivo.

Es necesaria la colaboración multidisciplinar en el estudio de los pacientes con anomalías vasculares para mejorar el seguimiento clínico y los resultados terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;**69**:412-422.
2. Hand JL, Frieden IJ. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002;**108**:257-264.
3. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996;**128**:329-335.
4. North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mihm MC Jr. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001;**137**:1607-1620.
5. Allombert-Blaise CJ, Batard ML, Segard M, Martin De Lassalle E, Breviere GM, Piette F. Type 2 segmental manifestation of congenital multiple glomangiomas. *Dermatology* 2003;**206**:321-325.
6. de Fraipont F, El Atifi M, Gicquel C, Bertagna X, Chambaz EM, Feige JJ. Expression of the angiogenesis markers vascular endothelial growth factor-A, thrombospondin-1, and platelet-derived endothelial cell growth factor in human sporadic adrenocortical tumors: correlation with genotypic alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:4734-4741.

7. Lobato R, Martínez L, Leal N, Diaz M, Diez-Pascual R, Velasco B, Ros Z, López-Gutiérrez JC. Hemangiomas y malformaciones vasculares.Revisión. *Cir Pediatr* 1997;**10**:119-121.
8. Hassan E, Giannakopoulou C, Stefanaki K, Mathioudaki-Koumantaki E, Delides G, Koumantakis E. Congenital capillary hemangioma and its therapeutic approach in infants: a case report. *J Dermatol* 1998;**25**:673-676.
9. Kopf AW, Bart RS. Tumor Conference #48. Massive congenital hemangioma resulting in death. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;**9**: 509-512.
10. Bingham HG. Predicting the course of a congenital hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1979;**63**:161-166.
11. Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998;**5**:189-195.
12. Cheung DS, Warman ML, Mulliken JB. Hemangioma in twins. *Ann Plast Surg* 1997;**38**:269-274.
13. Mueller BU, Mulliken JB. The infant with a vascular tumor. *Semin Perinatol* 1999;**23**:332-340.
14. Mulliken JB. Cutaneous vascular anomalies. *Semin Vasc Surg* 1993;**6**:204-218.
15. Martinez-Perez D, Fein NA, Boon LM, Mulliken JB. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor of infancy. *Pediatr Dermatol* 1995;**12**:1-6.
16. Mulliken JB. A plea for a biologic approach to hemangiomas of infancy. *Arch Dermatol* 1991;**127**:243-244.
17. Breviere GM, Enjolras O, Lemarchand-Venencie F. Immature hemangiomas in children. *Rev Prat* 1992;**42**:2011-2020.
18. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;**24**:701-710.
19. Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Pediatr* 1996;**26**: 3-39.
20. Esterly NB. Hemangiomas in infants and children: clinical observations. *Pediatr Dermatol* 1992;**9**:353-355.
21. Esterly NB, Solomon LM. Neonatal dermatology. 3 Pigmentary lesions and hemangiomas. *J Pediatr* 1972;**81**:1003-1013.
22. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:477-493; quiz 494-476.
23. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;**341**:173-181.
24. Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 1993;**40**: 1177-1200.
25. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* 2002;**138**:1567-1576.
26. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, Suen JY, Mihm MC, Jr. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001;**137**:559-570.
27. North PE, Waner M, Brodsky MC. Are infantile hemangiomas of placental origin? *Ophthalmology* 2002;**109** 633-634.