CASO CLINICO PATOLOGICO

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Hemangioma hemosiderótico-targetoide. Presentación de un caso clínico

TARGETOID HEMOSIDEROTIC HEMANGIOMA. A CASE REPORT

Oct - Dic 2016 | Vol. 97 N°4

Caso clínico patológigo
Rev. argent. dermatol. 2016; 97 (4): 63– 83
Publicado en línea 2016, Diciembre / Published online December 2016.
Hemangioma hemosiderótico-targetoide. Presentación de un caso clínico

Autores | Contacto

ML Andreoli*

Colaboradores: Dr José Luis Iribas **, Dra. María Virginia Guardati * y Dra. Nora Migliore ****

** Jefe del Servicio Dermatología. Hospital J. M. Cullen.
*** Médica de Planta e Instructora de Concurrentes. Hospital J. M. Cullen.
**** Anátomo-Patóloga. Hospital J. M. Cullen.
Servicio de Dermatología. Hospital JM Cullen.
Santa Fe. Argentina.
Av. Freyre nº 2150. Santa Fe (Capital). Argentina.

Email: dermatologiacullen@hotmail.com y luchita_a@hotmail.com

No se conocen conflictos de intereses.

Recibido: 29.09.2016
Aceptado para su Publicación: 02.11.2016

RESUMEN

Las anomalías vasculares han sido clasificadas por primera vez en 1982, por Mulliken y Glowacki y recientemente, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) modificó dicha clasificación, por la que hoy es aceptada mundialmente, que divide a las lesiones vasculares en tumorales y malformaciones. Dentro de la misma, encontramos una variedad de tumores, desde los más frecuentes como los hemangiomas infantiles, hasta los de menor frecuencia, integrando los síndromes clínicos y genéticos.
El hemangioma hemosiderótico targetoide (HHT), también conocido como hemangioma hobnail, se encuentra dentro de dicha clasificación en el grupo de "otros" tumores vasculares, por su baja frecuencia. Fue descrito por primera vez por Santa Cruz y Aronberg en 1988, como una proliferación vascular benigna localizada con más frecuencia, en el tronco y las extremidades de los adultos jóvenes o de mediana edad.
El objetivo es la presentación de un caso de hemangioma hobnail, patología vascular que se encuentra en constante revisión en la

SUMMARY

Vascular anomalies have been classified by Mulliken and Glowacki in 1982 and recently modified this classification by the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) today accepted worldwide, dividing vascular tumors and malformations. Within the same we find a variety of tumors from the more frequent as infantile hemangiomas, to the others with lower frequency, integrating clinical and genetic syndromes.
Targetoid haemosiderotic haemangioma (THH), also known as hobnail haemangioma, is within that classification in the group of «other» vascular tumors due to their low frequency. It was described by Santa Cruz and Aronberg in 1988. It`s a benign vascular proliferation that arises most commonly on the trunk and limbs of young or middle-aged adults.
The aim is to present a case of hobnail haemangioma, which is constantly being revised now a days, deepen of the knowledge of vascular tumors, their classification and immunohistochemical markers, review national and international literature and determine under what classification we would include this entity. The purpose is also to conduct a thorough analysis of the differential diagnosis of this disease, taking into account the clinical practice and demonstrate how new diagnostic technologies help us to approach it´s origin.

actualidad, profundizar en el conocimiento de los tumores vasculares, su clasificación y marcadores inmunohistoquímicos, revisar la bibliografía nacional e internacional y determinar bajo qué clasificación incluiríamos a esta entidad. La finalidad también es realizar un exhaustivo análisis de los diagnósticos diferenciales de esta patología, teniendo en cuenta la práctica clínica y demostrar como las nuevas tecnologías de diagnóstico, nos ayudan a aproximarnos al origen de la misma.

PALABRAS CLAVES
hemangioma hobnail, hemangioma hemosiderótico targetoide, tumores vasculares, malformaciones linfáticas.

KEY WORDS
hobnail haemangioma, targetoide hemosiderotic haemangioma, vascular tumors, lymphatic malformations.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares han sido clasificadas por Mulliken y Glowacki en 1982 y luego reevaluadas en 1996, por la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA). En el último encuentro de la ISSVA 2014, en base a los nuevos conocimientos de genética e histopatología, se actualizó esa clasificación original y se dio a conocer una nueva, más completa, simple y clara, que incluye a casi todas estas anomalías vasculares. Dentro de la misma se incluyen tumores y malformaciones, detallando sus características.
El hemangioma hemosiderótico targetoide (HHT) o también llamado hemangioma hobnail (HH), es una proliferación vascular benigna inusual, que se desarrolla comúnmente en el tronco o miembros, en personas jóvenes o de mediana edad. Su origen y patogenia son aún desconocidos, a pesar de los múltiples intentos por descubrirlo. Se sugiere que pueden desencadenarlo: las situaciones de trauma local repetitivo, sobre una lesión de hemangioma preexistente, aunque no clínicamente, también las influencias hormonales fueron propuestas pero ninguna evidencia de ello, fue significativa en los estudios de inmunohistoquímica. El origen linfático de la misma, es también una hipótesis válida a la luz de los nuevos marcadores tumorales.
El presente trabajo tiene como objetivo desarrollar el tema de tumores vasculares y linfáticos, teniendo en cuenta la baja frecuencia con que se presentan en la población general adulta e ilustrarlo con un caso clínico, del que pude participar activamente en su diagnóstico y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 60 años de edad, hipertensa, con antecedente quirúrgico de histerectomía total por miomas uterinos. Medicada con enalapril 10 mg/d. Sin antecedentes familiares de relevancia.
Consulta a nuestro servicio por presentar una lesión en muslo derecho, que comienza hace un año con una "mancha" rosada de crecimiento lento, que se sobreeleva y se torna violácea. Niega lesión o traumatismo previo en el sitio o lesiones a distancia, sangrado o secreción. Refiere intenso dolor, por lo que consulta a un especialista quien le indica AINES y la deriva para exéresis del mismo. Al examen físico presenta una lesión tumoral de 1x0.8 cm aproximadamente, rojo-violácea, con superficie irregular, por sectores mamelonada, en hora 9 lesión noduloide de color violáceo intenso. Blanda al tacto, no adherida a planos profundos, con área equimótica periférica. Sin adenomegalias inguinales o poplíteas (Figs 1 y 2). A la dermatoscopía no se observan estructuras pigmentarias, en la periferia se evidencian lagunas rojo violáceas, con un halo de equimosis y color amarillo pálido, que no desaparece a la vitropresión (Figs 3, 4 y 5). Diagnósticos presuntivos: tumor vascular, tumor linfático, melanoma o linfoma. Se solicita una ecografía de piel y partes blandas, que informa: debajo de la imagen nodular de piel un área heterogénea no definida, con vascularización aumentada que podría estar en relación con el proceso inflamatorio. Se realiza exéresis completa de la lesión y se envía a anatomía patológica, que evidencia en dermis superior: proliferación de estructuras vasculares, de luces irregulares revestidas por células endoteliales, de citoplasmas escasos y núcleos aumentados de tamaño tipo "hobnail"; focalmente presenta proyecciones papilares. Hacia la dermis profunda, estos vasos disecan haces de colágeno rodeando glándulas sudoríparas, presenta infiltrado inflamatorio linfocitario, extravasación eritrocitaria y depósitos de hemosiderina. Diagnóstico vinculable con hemangioma hobnail. Diagnóstico diferencial con lesiones de malignidad intermedia: hemangioendotelioma retiforme. Márgenes quirúrgicos: laterales distan a 2 y 2.5 mm

y profundo dista a 1 mm (Figs 7 y 8. Protocolo Nº 1567, Dra. Migliore N.)
Luego se solicitan estudios de inmunomarcación para evaluar índice de proliferación y linaje celular, pero hasta el día de la fecha no se ha podido realizar por falta de recursos en el nosocomio.
La paciente presenta muy buena evolución postquirúrgica, con remisión completa del área equimótica perilesional; actualmente lleva nueve meses sin recurrencias y continúa con seguimiento estricto en nuestro servicio (Fig 6).

Fig 1: lesión tumoral de 1x0.8 cm aproximadamente, rojo-violácea, con superficie irregular, por sectores mamelonada, en hora 9 lesión noduloide de color violáceo intenso.

Fig 2: lesión blanda al tacto, no adherida a planos profundos, con área equimótica periférica, sin adenomegalias inguinales o poplíteas.

A141 1280x1024 2015/06/04 10:42:59

Fig. 3

A142 1280x1024 2015/06/04 10:43:34

Fig. 4

Fig. 5

Figs 3, 4 y 5: no se observan estructuras pigmentarias, en la periferia se evidencian lagunas rojo-violáceas, con un halo de equimosis y color amarillo pálido que no desaparece a la vitropresión.

Fig 6: control postquirúrgico con cicatriz normal, sin signos de recidiva.

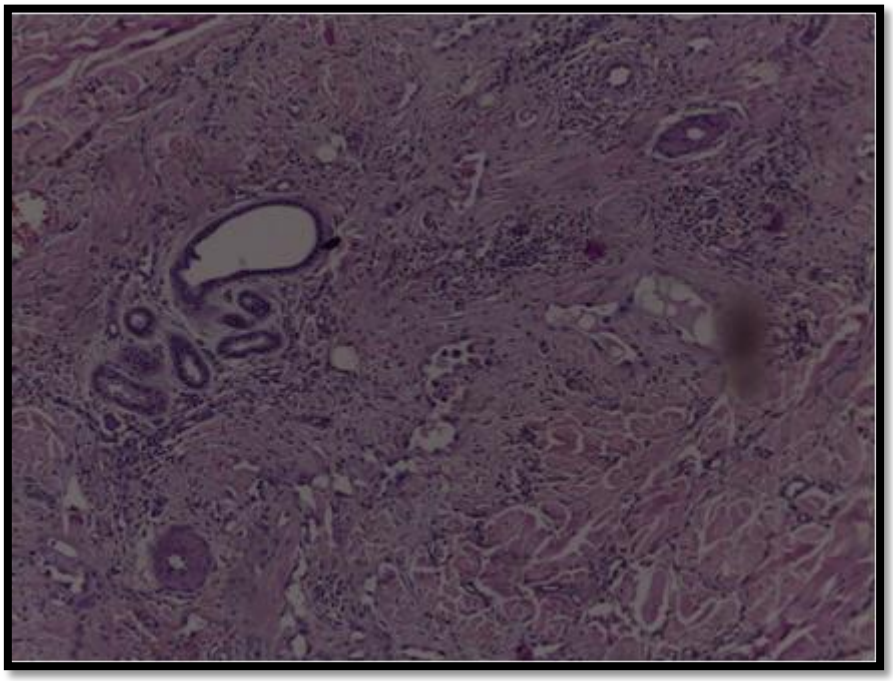

Fig 7: H&E 10X dermis superior, proliferación de estructuras vasculares de luces irregulares revestidas por células endoteliales de citoplasmas escasos y núcleos aumentados de tamaño tipo "hobnail", focalmente presenta proyecciones papilares.

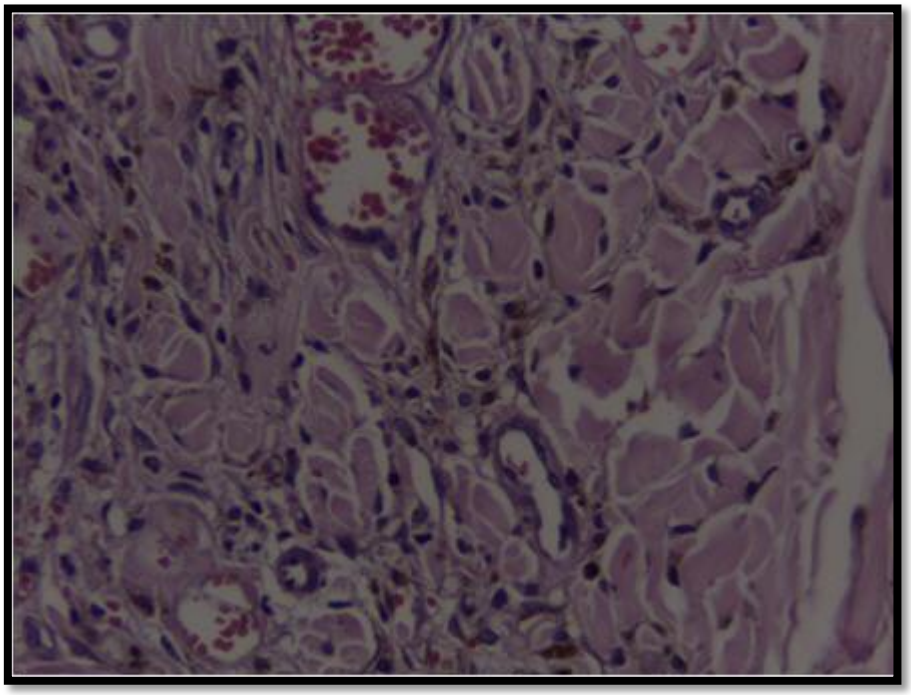

Fig 8: H&E 40X hacia la dermis profunda vasos disecando haces de colágeno alrededor de glándulas sudoríparas, infiltrado inflamatorio linfocitario, extravasación eritrocitaria y depósitos de hemosiderina. Diagnóstico vinculable con hemangioma hobnail.

HISTORIA Y CONTEXTO - TUMORES VASCULARES

Las anomalías vasculares son lesiones muy frecuentes en la práctica diaria y además, con marcas de nacimiento comunes. Hasta la actualidad es muy problemática su clasificación, con nomenclatura

contradictoria y confusa. El sistema de clasificación propuesto por Mulliken y Glowacki fue revisado en el año 1996, por la Interational Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) y sobre la base de las características clínicas, radiológicas y hemodinámicas, se dividen en: malformaciones o tumores vasculares. [1,2] Sin embargo, hay múltiples entidades que aún no son incluidas en dicha clasificación y están en constante revisión, como el hemangioma hobnail, entre otros.
Las malformaciones vasculares son errores de la morfogénesis, mientras que los hemangiomas y otros tumores vasculares, crecen por proliferación celular, debido a múltiples estímulos. Los tumores vasculares en su mayoría, surgen en la infancia y recibieron a lo largo de la historia múltiples nombres, con terminología descriptiva pero imprecisa, como por ejemplo: "tumor en fresa", hemangioma capilar y cavernoso, entre otros. Se han descrito varios tipos de tumores vasculares; por ello, siempre que sea posible, se debe evitar el uso de "hemangioma", como sustitutivo aislado. [2]
En el año 2014 en Melbourne - EEUU, la ISSVA expandió el sistema de clasificación; esta reciente revisión fue esencial para acompañar los avances en el conocimiento de malformaciones y tumores. Provee más detalles, incluye nuevas anomalías e identifica los genes involucrados en la patogenia. Además fueron incorporadas las coagulopatías y manifestaciones clínicas, asociadas a dichas alteraciones. [3]
Dentro del gran capítulo de tumores vasculares, los autores Miller T y Frieden I incluyen al hemangioma hemosiderótico en blanco de tiro (HHT) o hemangioma hobnail (HH), bajo el título de "otros tumores vasculares", debido a su baja frecuencia y a su revisión constante. [2,3,5]
En 1988 Santa Cruz y Aromberg describieron esta lesión vascular como: "una nueva entidad" dentro de los tumores vasculares benignos. Estudiaron de manera prospectiva un grupo de ocho pacientes, en un período de 1 a 7 años con lesiones vasculares anulares o "targetoides", obtenidos de los registros del servicio de cirugía de la escuela de medicina, de la Universidad de Washington. [5]
Guillou L, Calonje E y col en 1999, denominaron esta entidad bajo el epígrafe de hemangioma de células en tachuela (hobnail hemangioma), que agrupa a las lesiones con un patrón histológico característico, aunque su aspecto clínico no fuera targetoide. [29]
En el mismo año, Carlson y col presentaron un total de treinta y seis casos de HHT en la literatura inglesa; hasta la fecha en Turquía se reportaron cinco casos y en una búsqueda de Medline, desde el año 1966 hasta el 2004 aproximadamente, solo un total de cien HHT fueron publicados en la literatura. [5,6,7] En 1999 Mentzel y col analizaron sesenta y dos casos de HHT, tanto con inmunohistoquímica como clínicamente y llegaron a la conclusión de su probable origen linfático. [6]
En la actualidad, se debate en qué parte de la clasificación ISSVA encontramos al hemangioma hobnail-HHT y es por dicha razón, que se encuentran en estudio sus marcadores de crecimiento y diferenciación para definir su origen vascular, venoso o linfático y si se trata de un tumor o malformación.

CLASIFICACIÓN LESIONES VASCULARES

En la última clasificación de la ISSVA (EEUU-2014) [3], los tumores vasculares están divididos en: a) benignos: (hemangiomas infantiles, hemangioma congénito- RICH, NICH, PICH, granuloma piógeno, angioma tufted y otros); b) malignos: (angiosarcoma y otros) y c) localmente agresivos: (hemangioendotelioma kaposiforme, hemangioendotelioma retiforme, enfermedad de Kaposi y otros). Luego los hemangiomas son sub clasificados por patrón de crecimiento (involutivos, no involutivos, etc.), localización y si están asociados con otras alteraciones, formando parte de un síndrome como PHACE´S y LUMBAR, entre otros.
Por otro lado, las malformaciones vasculares están divididas en simples o combinadas y basadas en el tipo de vaso afectado (capilar, arterial, venoso, linfático o linfedema). [3,4] Si bien los hemangiomas son entidades distintas de las malformaciones vasculares, es habitual que todas las lesiones

vasculares sean denominadas o reconocidas como "angiomas". Dicha denominación es ambigua y sólo aporta confusión para los padres y médicos tratantes.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia del HHT es desconocida, debido al sub diagnóstico del mismo y a la falta de estudios clínicos importantes, que las definan. El rango de edad de aparición de estas lesiones varía entre los 5 a 72 años, según diversos estudios clínicos, pero es más común entre los 20 y 30 años. Se ha comunicado en el embarazo y también en familiares de primer grado. En casos raros sufren alteraciones con el ciclo menstrual, llegando a ser más grandes y dolorosos en la fase premenstrual. De esta forma los factores hormonales, se ubican como estímulos precipitantes probables y no así como factores etiológicos.[5]

CLÍNICA

El hemangioma hobnail se describe en estadios iniciales, como una única pápula pequeña, violácea o púrpura de 2 a 4 mm, rodeada por un área pálida y un halo equimótico en la periferia, dando la apariencia de un "target" u "objetivo de tiro al blanco", que se repite llamativamente en la mayoría de los pacientes descritos, a pesar que también este "anillo" puede estar ausente, como una presentación atípica. La lesión completa no sobrepasaba el centímetro y crece de manera centrífuga, con muy pocos casos que superen este tamaño. Se localizan predominantemente en MMSS, MMII o tronco y además han sido descritas en cabeza, cuello, boca, mamas y nalgas. [6,7,8]
La lesión crece de manera excéntrica o puede desaparecer aún sin tratamiento. A pesar de esa presentación típica, puede manifestarse de forma macular o exofítica. La mayoría de los casos son asintomáticos y algunos presentan un leve dolor a la presión. [5]

DIAGNÓSTICO

Junto con la clínica, este tipo de lesiones pueden ser diagnosticadas y monitoreadas por dermatoscopía, de hecho la misma es una herramienta no invasiva muy útil, en la evaluación de estas lesiones en el consultorio previo al análisis histológico. Se pueden observar característicamente estructuras ovales rojas o violáceas, áreas similares a "lagunas" en el centro de la lesión, que corresponden a los vasos capilares dilatados o ectásicos en la dermis papilar y la red de pigmento periférica, caracteriza a los eritrocitos extravasados y depósitos de hemosiderina. Además, se puede observar en algunos casos una costra hemorrágica, que puede ser diferenciada de los glóbulos de pigmento de las lesiones melanocíticas, por su límite neto. Este instrumento tiene un valor incalculable, para hacer rápidamente el diagnóstico diferencial con lesiones pigmentarias (nevos melanocíticos, melanoma, etc) y otras no melanocíticas como: dermatofibroma, enfermedad de Kaposi, hemangioma, reacción por picadura de insecto, etc y de esa manera realizar el tratamiento correcto y definitivo. [9,10,11]
En los estudios clínicos originales y aún en la actualidad, la histopatología es un pilar en el diagnóstico de esta patología. Tanto con tinciones clásicas y especiales, las características descritas varían notablemente con el tiempo de evolución de la lesión, los hallazgos tempranos son proliferaciones extensas de canales vasculares dilatados en dermis superficial, con proyecciones papilares intraluminales. Se observan en la periferia, una única fila de células endoteliales simulando células epitelioides, con una pequeña protrusión hacia la luz vascular dando la apariencia de una "tachuela" u "hobnail", que es lo que le da el nombre a la entidad. [5] Luego las luces vasculares se tornan irregulares y descienden hasta la dermis reticular, creciendo entre los haces de colágeno y

disecándolos. En algunas oportunidades las proliferaciones vasculares, progresan hacia el tejido celular subcutáneo y alrededor de las glándulas sudoríparas. También, en la superficie del tumor se pueden objetivar trombos de fibrina y en dermis, infiltrados inflamatorios con linfocitos además de edema y extravasación de eritrocitos. En las lesiones maduras se observan luces vasculares colapsadas, el espacio extravascular con un importante componente celular, proliferación vascular, infiltrado inflamatorio, edema, extravasación de eritrocitos y depósito de hemosiderina prominente, que también aporta el nombre de la lesión. [6,8,12] Los HH muestran un patrón de crecimiento bifásico (espacios dilatados vasculares en la dermis papilar y estructuras vasculares más bien estrechas, en la parte más profunda de la lesión).[6,8]

Actualmente la técnica de inmunomarcación, es fundamental para el estudio de este tipo de lesiones vasculares, entre otras patologías y en especial para el diagnóstico correcto de lesiones vasculares o linfáticas, malformativas o tumorales. A modo de repaso, se detallan los diferentes marcadores para lesiones vasculares.[5]

El marcador CD31 es una glucoproteína transmembrana que se expresa en: arterias, arteriolas, vénulas, venas y capilares no sinusoidales, vasos linfáticos, macrófagos y plaquetas. Es más sensible y específico para establecer diferenciación endotelial e identifica las células neoplásicas de la gran mayoría de tumores vasculares benignos, hemangioendoteliomas y angiosarcomas. También muy útil para evaluar la angiogénesis tumoral. [12]

El CD34 es una sialomucina que se encuentra en las células endoteliales, en células precursoras del sistema hematopoyético y en fibroblastos dendríticos. Marcador endotelial útil, para el diagnóstico diferencial de tumores de partes blandas y neoplasias endoteliales, benignas o malignas. Muy sensible para la enfermedad de Kaposi y para diferenciarlo de lesiones de pseudokaposi, en la acroangiodermatitis secundaria a insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores, por ejemplo. Sin embargo, también se observa positividad en otras neoformaciones. [13,14]

El WT1- Wilm´s Tumor 1 en dermatopatología resulta de gran utilidad como marcador, para diferenciar neoplasias vasculares de malformaciones vasculares. Además, es positivo en proliferaciones melanocíticas, tanto de nevos melanocíticos como de melanomas, dando un peor pronóstico.

El factor VIII es una proteína sintetizada específicamente, por las células endoteliales y megacariocitos. Muy específico pero con muy baja sensibilidad, por lo tanto, su mayor utilidad es en los tumores benignos o borderline, ya que, en los tumores vasculares menos diferenciados es siempre negativo.

Otros marcadores utilizados son: el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) que marca las células tumorales, los vasos sanguíneos y las células epidérmicas. La podoplanina, el Lyve 1, el Prox 1, VEGFR3, Proteína Fly 1 y Glut 1 (especialmente útil en la identificación de la célula endotelial proliferante de los hemangiomas infantiles). [13,14]

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El HH comparte características muy similares con el "linfangioma progresivo", lo que las hace muy difíciles de diferenciar, tanto en la antigüedad como actualmente. El linfangioendotelioma benigno (LEB), que previamente recibió el nombre de "linfangioma progresivo", se caracteriza por ser una rara neoplasia linfática descrita por primera vez, por Wilson Jones y col. Clínicamente, se presenta como una pápula o mácula similar a un hematoma, color rojo intenso hasta marrón, que crece lentamente. No tiene preferencia por sexos, aunque se ha postulado que el estímulo hormonal podría influir en su desarrollo, ya que, se ha observado en niñas prepúberes y púberes. El mismo se localiza preferentemente en las piernas, cabeza y cuello, aunque también en mamas, hombros, MMSS, dorso y abdomen. No se ha descrito diseminación hemática ni linfática. En la literatura se ha

propuesto que este tumor benigno, responde a diferentes estímulos inflamatorios como una verdadera neoplasia, debido a que puede tener el antecedente de trauma local repetido, cirugía, radioterapia, arteriografías o picaduras de insectos. [15,16]

En la histopatología y es justamente aquí, donde surgen las dudas respecto del diagnóstico diferencial con el HH, ya que, se caracteriza por presentar una fina capa de células endoteliales y espacios vasculares irregulares, distribuidos entre haces de colágeno. Pero no presenta infiltrado inflamatorio linfocítico ni de células plasmáticas, extravasación eritrocitaria o depósitos de hemosiderina, como se observa en el estadio placa de la enfermedad de Kaposi o el HH. Además, no presenta mitosis o atipía que son los principales elementos del angiosarcoma, un diagnóstico a tener en cuenta en este tipo de lesiones. [15] El LEB se caracteriza por presentar marcadores linfáticos positivos a la inmunomarcación como: D2-40 (anticuerpo monoclonal anti podoplanina), LYVE-1 y PROX-1, con positividad variable para el factor VIII, CD31 y CD34. [12]

Clínicamente, el más complicado y desafiante diagnóstico diferencial es con la enfermedad de Kaposi (EK). Prácticamente todos los aspectos del HHT en estadios iniciales, son compartidos con el estadio placa de la EK. Este último es un tumor sistémico multifocal, originado en células endoteliales con diferentes estadios y cuatro variantes clínicas, teniendo múltiples diferencias con la patología en estudio; igualmente merece ser destacado en este apartado. La EK fue descrita por primera vez por Moritz Kaposi, dermatólogo austro-húngaro en 1872 y desde entonces se han descrito diversas variantes de este tumor, con características epidemiológicas distintivas y cursos clínicos diferentes, pero con histopatología similar. [19] En 1994 Chang y col descubrieron el ADN de un virus desconocido hasta el momento, en las lesiones de la EK, hoy llamado virus herpes tipo 8 (HHV-8) que es un huésped de células endoteliales, linfáticas y hematopoyéticas. Está presente en todas las variantes clínicas de la EK y es postulado como factor etiológico o desencadenante del mismo, por múltiples razones. [17,18]

La derivación citogenética de las células tumorales de la EK ha sido objeto de intensa investigación y se ha podido identificar como inmunofenotipo de estas células al CD31+, CD34-, VEGFR3+, vWF+/-, PAL-E-, que las caracteriza como parte del linaje de diferenciación linfático endotelial.

Recientemente, se demostró que el HHV-8 se replica mejor en las células endoteliales vasculares linfáticas, que en las sanguíneas.

La EK clásica, en hombres mayores de 60 años de edad, suelen comenzar en la piel de las porciones distales de las extremidades inferiores, como máculas rojo azuladas unilaterales o bilaterales similares a hematomas, que tienden a progresar lentamente en sentido horizontal y vertical como placas firmes y por último, nódulos. Después de varios años de progresión puede observarse diseminación a linfáticos y órganos internos.

La EK endémica africana es la neoplasia más frecuente en algunos países de África, se destacan los tipos: nodular, florido, infiltrante e incluye una variante linfadenopática de progresión muy rápida.

La EK en pacientes inmunodeprimidos por terapéutica, se describió en receptores de trasplante renal o bajo terapia inmunodepresora por otras causas, enfermedades autoinmunes, tratamiento prolongado con corticoides, etc. Puede presentar una progresión lenta, como la variante clásica o también diseminarse rápidamente en piel y en órganos internos. Luego de reducir o suprimir la inmunodepresión logran la remisión muchas veces completa.

La EK asociada con el SIDA difiere del clásico por su curso más rápido y su acelerada diseminación multifocal; las lesiones tempranas se caracterizan por ser pequeñas máculas ovales violáceas, que evolucionan rápidamente a placas y tumores. Pueden aparecer en múltiples sitios, con frecuencia en la cara, nariz, párpados y orejas, inclusive el compromiso de mucosa oral es frecuente, como sitio de presentación en un 10 a 15%; también en tronco donde las lesiones se disponen en las líneas de tensión de la piel. Si no reciben tratamiento oportuno las lesiones pueden coalescer y formar

grandes placas, además de comprometer sitios extra cutáneos como ganglios linfáticos, tubo digestivo y pulmones. [17]

La histopatología depende del momento evolutivo en que se toma la muestra de biopsia y tiene hallazgos característicos. En lesiones tempranas, tienen cambios discretos con incremento de los vasos dérmicos, bordeados por células endoteliales irregulares ubicados en dermis superficial; pueden formar ranuras y hendiduras. En piel circundante se pueden observar depósitos de hemosiderina y eritrocitos extravasados, así como, un infiltrado inflamatorio moderado. En las placas de la EK, se observa una extensa proliferación vascular en todos los niveles de la dermis, con múltiples espacios vasculares dilatados y angulados, que disecan los haces de colágeno y dejan una red esponjosa de tejido conectivo. Un hallazgo característico son los cordones o fascículos de células fusiformes, entre los vasos aserrados. En las lesiones nodulares se encuentran células fusiformes en haces o fascículos, entrelazados y espacios irregulares como hendiduras. Lesiones avanzadas pueden mostrar atipia nuclear y polimorfismo pronunciado. [8,10,17]

Dentro de los tumores originados, en los vasos linfáticos y de presentación casi exclusiva en la edad adulta se encuentra el angiosarcoma (AS), antes nombrado como nuevo diagnóstico diferencial de nuestra patología en estudio. El mismo es un tumor de gran malignidad pero con baja incidencia, cercana a 0.01/100.000 habitantes. Puede afectar cualquier órgano, pero en el 50% de los casos tiene afección en piel. Las células tumorales expresan en grados variables, marcadores de diferenciación de linajes de células endoteliales linfáticas y vasculares.

El AS se encuentra formando parte del síndrome de Stewart-Treves, caracterizado por linfedema crónico, luego de vaciamiento ganglionar post mastectomía por cáncer de mama. Como dato importante no se encuentra relacionado con el virus herpes 8, a diferencia de la enfermedad de Kaposi. Se manifiesta clínicamente como un parche único o multifocales, similar a hematomas en la piel del cuero cabelludo y cuello; puede producir sensaciones dolorosas o pulsátiles al descender la cabeza. Con su progresión las lesiones se tornan violáceas y aparecen tumores nodulares, esponjosos, mal definidos, que sangran con facilidad. 19

Este tumor puede provocar metástasis a distancia, por diseminación linfática a vasos del cuello y mediastino, con un pronóstico desfavorable. En la histopatología se encuentran elementos vasculares con anastomosis irregulares, revestidas con células endoteliales en diferentes grados de atipia y actividad mitótica, que alternan con zonas de células empaquetadas con un elevado índice mitótico y morfología símil fusiforme. [8,19]

OTROS TUMORES VASCULARES

A pesar de no ser diagnósticos diferenciales estrictos con el HH, los tumores vasculares, descritos en la clasificación actual de la ISSVA, son dignos de tener en cuenta al momento de realizar el diagnóstico de este tipo de lesiones, destacando la diferente edad de presentación y las características clínicas específicas. [20]

Los "hemangiomas infantiles" (HI), son los tumores benignos más comunes en la niñez, provenientes de las células endoteliales. Se encuentran hasta en el 10% de los niños menores de un año de edad, tienen una relación mujer-varón de 2-3:1 y aún mayor en los recién nacidos prematuros. Los mismos se presentan con mayor frecuencia en RN pre término, de bajo peso para la edad gestacional (menor de 1500gr.), en aquellos nacidos de embarazos múltiples o que se haya realizado punción de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico. También son más frecuentes en RN de madres con edad avanzada o pre eclampsia. Si bien se manifiestan de manera esporádica, un 12% refiere un familiar de primer grado con antecedente de hemangiomas. La mayoría posee solo un hemangioma y solo un 29.5% presenta hemangiomas múltiples. Durante los primeros cuatro meses de vida se desarrollan el 70-90% de los mismos y el 30% se diagnostican, desde el momento del nacimiento. [4]

Este tipo de tumores están compuestos por células endoteliales, fibroblastos, pericitos, células intersticiales y mastocitos. Su etiología y patogenia aún no se encuentra totalmente definida y se basa en varias hipótesis: "intrínsecas" o "extrínsecas", una de ellas, se centra en la posibilidad de una mutación somática que hace que las células precursoras vasculares fetales, angioblastos, se diferencien de manera inapropiada al fenotipo vascular placentario; otra alternativa, es que se pueden originar hemangiomas de la vasculatura placentaria. Boye y col sugieren que las células endoteliales del hemangioma, representan una proliferación clonal y que provienen de un precursor común, tipo célula madre (stem-cell). [21]

En la actualidad, se ha avanzado mucho en el estudio de los marcadores tumorales que reconocen mejor su origen, donde el receptor del transportador de glucosa 1-GLUT1, es específico de los HI y además el HI proliferante expresa CD31, CD34 de células endoteliales y el CD133 de poblaciones celulares primitivas. Si bien, la mayoría de los HI son negativos para marcadores linfáticos como D2-40, Prox 1, podoplanina, algunos HI expresan LYVE-1 este inmunofenotipo es similar a las células endoteliales inmaduras de la vena cardinal, que se pueden diferenciar en vasos linfáticos o sanguíneos. [22]

Los HI se localizan principalmente a nivel facial y en cuello (65%), aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Estos tumores son dinámicos y presentan distintas etapas evolutivas, con fases de crecimiento bien establecidas, aunque variables en cada caso particular. Tienen un período de crecimiento más rápido, dentro de los primeros cinco meses de vida que suele continuar hasta el año de edad y en HI muy grandes hasta los 18 meses. A continuación, una fase de involución más lenta y variable de detención de la angiogénesis, que se caracteriza por el aclaramiento y disminución del tamaño del tumor y reemplazo con tejido fibroadiposo, que tarda de meses a años. Hacia la edad de 7 a 10 años el tumor completó su curso y luego de su involución, puede dejar la piel totalmente normal o telangiectasias, atrofia, residuos fibrograsos o cicatrices. Los HI se clasifican según su distribución en: localizados o focales, segmentarios e indeterminados y de acuerdo con su espesor en superficiales, profundos o mixtos. Presentando cada uno de ellos diferentes características, complicaciones, pronóstico y manejo. [22]

Aunque este tipo de tumores son exclusivos de la infancia y más del 90% de los hemangiomas resuelven espontáneamente, sin presentar complicaciones o deformaciones estéticas de importancia, es muy importante destacarlos, ya que, de un 20 a 40% pueden tener complicaciones locales o extra cutáneas, además de la angustia que crea en los padres. Las complicaciones habitualmente se producen en hemangiomas no tratados, durante la fase proliferativa y las más frecuentes son la ulceración, infección y sangrado. La ulceración es la complicación más común, aunque solamente se presenta en un 5% de los casos y tiene un alto riesgo de infección. En general, se produce en lesiones sometidas a tensión y sobre superficies cutáneas y mucosas, que sufren abrasión como en el área del pañal, labios, pliegues y perineo. Provoca intensas crisis de dolor pudiendo afectar el reflejo de succión, la alimentación del niño, defecación, micción, provocar alteraciones del comportamiento, como irritabilidad y trastornos del sueño. [21]

La infección frecuentemente es consecuencia de la ulceración, también se observa en áreas anatómicas difíciles de cuidar como boca y región perianal. La ulceración e infección del hemangioma tiene alto riesgo de ocasionar cicatriz residual, especialmente en aquellos casos de consulta tardía, subtratados o sin seguimiento adecuado.

El sangrado en raras ocasiones ocurre, siendo más probable que tenga lugar en un hemangioma ulcerado, ya sea espontáneamente o ante el menor trauma. Generalmente, es poco profuso y puede ser controlado con la simple compresión local. Sin embargo, provoca gran ansiedad y preocupación en los padres, a los que se debe alertar de esta posibilidad y educarlos para enfrentarse adecuadamente a la misma. [22]

Para el médico dermatólogo es fundamental el conocimiento de la clasificación y posibilidad de complicaciones, para llegar a un tratamiento precoz y oportuno.
Una breve mención de los síndromes asociados a los hemangiomas, de baja frecuencia pero con importantes repercusiones clínicas y en la calidad de vida del paciente pediátrico. El síndrome PHACE (s) describe la asociación de anomalías cerebrovasculares en fosa Posterior, Hemangiomas segmentarios faciales, anomalías Arteriales, defectos Cardiovasculares, alteraciones Oculares (Eyes) y ocasionalmente anomalías en región esternal (Sternal) o periumbilicales. El acrónimo fue creado por Frieden y Cohen en 1996, para describir al síndrome neuro-cutáneo vinculado a los hemangiomas segmentarios faciales. [3,4,21]
El síndrome Pelvis, se caracteriza por presentar un hemangioma segmentario extenso en la zona perineal asociado a malformaciones genitales externas, ano imperforado, anomalías vesico-renales y prolongaciones dérmicas.
Síndrome Sacro se caracteriza por disrafismo espinal (lipomielomeningocele con medula espinal anclada), anomalías genitales, cutáneas, renales y urológicas, donde el hemangioma lumbosacro es segmentario y extenso.
La hemangiomatosis neonatal diseminada es rara y está caracterizada por múltiples hemangiomas, de color rojo rutilante de 0.2 a 2 cm, redondos y visibles. Esta presentación se asocia a hemangiomas viscerales. Cualquier órgano interno puede estar afectado, lo más común es el sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, pulmones, ojos, cavidad oral, bazo y riñones. La causa más frecuente de mortalidad es la insuficiencia cardíaca congestiva, con alto volumen minuto (especialmente hemangiomas hepáticos). El índice de mortalidad es del 95% en pacientes no tratados. [21]
Otras neoplasias vasculares también exclusivas de la infancia, aunque mucho menos frecuentes, son los hemangiomas congénitos que al momento del nacimiento ya están completamente formados y no proliferan en la vida postnatal. Existen dos subtipos sobre la base de sus antecedentes: el hemangioma congénito rápidamente involutivo (RICH), el hemangioma congénito no involutivo (NICH) y el último, incluido en la clasificación ISSVA es el PICH, hemangioma congénito parcialmente involutivo. Dichas entidades tienen flujo alto que a menudo presentan fístulas arterio-venosas.
Tienen predilección por extremidades y piel postauricular, aunque se los ha descrito en otros sitios también.
Clínicamente el RICH aparece, como un tumor violáceo elevado con estructuras radiadas o telangiectasias suprayacentes y un halo pálido, puede haber ulceración central e involucionan aproximadamente a los 14 meses de edad, los mismos se localizan próximos a las articulaciones, aunque pueden presentarse en cualquier lugar. Los NICH se presentan también desde el momento del parto, pero no presentan una fase involutiva posterior y clínicamente se manifiestan como una placa más plana, blanda, bien circunscripta, redonda u ovalada, algo indurada con telangiectasias suprayacentes y borde pálido.
Las características histopatológicas distintivas de los HC, son los lóbulos capilares fijados al estroma fibrótico denso que contienen depósitos de hemosiderina, trombosis lobular focal y esclerosis. Dan reacción negativa para GLUT 1, entre otras diferencias clínicas con las HI y otros tumores de los adultos. [2,4,12]
También el "hemangioma en penacho" o tufted angioma, aparece como diagnóstico diferencial de nuestra patología en estudio. Es un tumor vascular benigno, también llamado "angioblastoma de Nakagawa" que aparece en la primera infancia y es de curso prolongado, puede desarrollar el fenómeno de Kasabach- Merrit (FKM), aunque no es frecuente. Aparece una placa infiltrada, roja o azul-violácea o también como un nódulo exofítico firme, violáceo, que puede ser doloroso. [2]
Desde el punto de vista histopatológico tienen imágenes características que le dan el nombre, que son las estructuras vasculares "en penacho" donde los capilares aparecen muy juntos, dispersos al azar en la dermis en una típica distribución en bala de cañón y espacios similares a linfáticos, dentro

del estroma del tumor. Respecto del inmunofenotipo tiene marcación positiva para CD31, CD34, D2-40 y LYVE 1 y negativa para Glut 1 y Lewys Y, lo que los diferencia de los HI. [8,12]
Dentro del mismo espectro de la enfermedad pero en el polo de mayor gravedad, se encuentra el hemangiendotelioma kaposiforme (HEK), un tumor vascular mucho menos frecuente que los antes mencionados, puede aparecer en el momento del parto o en la primera infancia, aunque también se han informado casos en adultos. Es un tumor de gran tamaño y crecimiento rápido, que frecuentemente desarrolla el fenómeno de Kasabach Merrit, por lo que es fundamental su diagnóstico y tratamiento oportuno.
Se caracteriza por ser una mancha, placa o nódulo pardo a rojizo o púrpura. En la histopatología se destacan células fusiformes con atipia mínima y mitosis infrecuentes, que revisten vasos similares a ranuras o medialunas que contienen hemosiderina, asociado frecuentemente a dilataciones linfáticas. El marcador GLUT 1 es negativo. [2,8]
Merece la mención del importante fenómeno que se produce en estos dos últimos tumores, el fenómeno de Kasabach-Merrit, caracterizado por la trombocitopenia severa debido a la captura de plaquetas dentro del tumor. Es fundamental diferenciarlo al FKM, de la angiopatía que puede aparecer asociada a las malformaciones venosas o veno-linfáticas (en ocasiones llamada FKM por error), debido a la coagulopatía por consumo de factores de la coagulación. [21,22]
Otro tumor aún menos frecuente es el "hemangioendotelioma de células fusiformes", que se suele observar en el síndrome de Mafucci; este aparece a cualquier edad, sitio y se caracteriza histológicamente por una proliferación de células fusiformes, asociadas a venas displásicas dilatadas. Este tumor es invasivo a nivel local y suele recidivar luego de la extirpación. [2,3,8]
En la clasificación de la ISSVA 2014, también se incluyen otros tumores vasculares como el granuloma piógeno o como se denomina correctamente: hemangioma capilar lobulado, por la histopatología. El mismo se presenta con mayor frecuencia en niños y adolescentes, aunque también se lo puede ver en adultos y predominantemente en embarazadas. Su localización es en general en cabeza y cuello, cuero cabelludo, aunque también se los describió en extremidades o cualquier zona del tegumento. Clínicamente se presenta como una pápula o tumor rojo, solitario en general, de crecimiento rápido, con superficie erosionada y sangrado fácil ante mínimos traumatismos, por lo que lleva el apodo de "enfermedad del apósito". Este no involuciona espontáneamente y se resuelve completamente con extirpación quirúrgica. [2,3,12]

PRONÓSTICO

Respecto del tratamiento del hemangioma hemosiderótico targetoide, la escisión completa simple es curativa y permite un correcto diagnóstico histopatológico. Hay casos reportados de involución espontánea de la lesión, lo que permite como conducta la observación. No existe una terapia tópica u oral recomendable hasta el momento. [23,29,30]
No se ha informado la posibilidad de invasión o diseminación a distancia y tampoco hay registros de recurrencia luego del tratamiento quirúrgico completo. Por lo tanto, es una lesión con excelente pronóstico y evolución benigna. [5,6,14]

CONTROVERSIAS ACTUALES

Origen y diferenciación de las estructuras vasculares/ linfáticas en el HHT.
Para algunos autores, las características morfológicas y de inmunohistoquímica, sugieren que el HH representa un tipo particular de linfangioma, aunque aún en el estudio de Franke y col falta evidencia a nivel molecular, para el origen linfático. [7] Por su parte Mentzel y col en 1999 relatan, en

su estudio de 62 pacientes con HHT, los diagnósticos diferenciales: linfangiomas cavernosos o linfangioma circunscripto, que además tenían estructuras que "recordaban" a los hemangioendoteliomas retiformes, linfagiomas progresivos y el llamado tumor Dabska y por clínica, histopatología e inmunohistoquímica se llegó al diagnóstico definitivo. [6]

Un punto interesante en este tipo de lesiones, es la apariencia epitelioide de las células en la microscopía óptica (MO) que habla a favor de un origen vascular, pero los vasos angulados con luces irregulares, lo hacen a favor de un origen linfático. Los autores, Santa Cruz y Aromberg en su publicación inicial, argumentan que una diferenciación dual podría estar presente, pero con las técnicas de aquel tiempo era imposible diferenciarlas. Con el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos y marcadores tumorales, la situación parece aún más compleja. 5 En múltiples estudios posteriores, donde se analizaron muestras con inmunomarcación, se pudo confirmar el origen linfático por el nuevo marcador de células endoteliales linfáticas D2-40. Anteriormente, se creía que se trataba de un angioqueratoma traumatizado, pero luego fue descartada esta hipótesis. [24,25] La tinción con D2-40, muestra microshunts entre canales linfáticos neoplásicos y los vasos sanguíneos pequeños, que explican las microestructuras aneurismáticas, los eritrocitos y los depósitos de hemosiderina. [24]

En una serie de casos, las células tumorales teñidas con CD31 fueron positivas en todos los casos probados, mientras sólo tres de los veintiocho casos fueron teñidos por completo para CD34. Además, cuatro de ocho casos presentaron tinción positiva para el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR-3), lo que sugiere aún más la diferenciación linfática. [24]

En un estudio reciente Franke y col, se pudo comprobar también el origen linfático en diez casos de HH, mediante el uso de inmunohistoquimica con la positividad del marcador linfático endotelial D2-40 .[7] Hasta la fecha, varios marcadores se han descrito para distinguir las células endoteliales de los vasos sanguíneos (CES), de las células endoteliales de los vasos linfáticos (CEL). Estos marcadores incluyen el receptor-3 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-3), podoplanina, receptor 1 hialurónico del endotelio linfático, factor de transcripción Prox-1 y el receptor de quimioquina b-D6. Los dos primeros han sido previamente utilizados, para indicar el linaje linfático de las células endoteliales en la enfermedad de Kaposi, tumor Dabska y un subconjunto de angiosarcomas. Recientemente, el anticuerpo monoclonal D2-40 ha sido reportado como un marcador fiable para las CEL y una herramienta útil, para distinguirlas de las CES en muestras de tejido procesadas convencionalmente. Este anticuerpo reconoce una glicoproteína de 40-kDa vinculado, con el antígeno M2A oncofetal en las células germinales fetales y tumores de células germinales. En este estudio la inmunomarcación de la piel adyacente a HH, mostró expresión positiva para CD31 y CD34. En contraste, las CEL exhibieron solamente débil inmunorreactividad para CD31 y ninguna o muy escasa inmunorreactividad para CD34 y no estaban rodeados por una capa de pericitos de actina-positivas.[24]

No se cree en los últimos estudios, que mircroshunts conecten los vasos linfáticos y sanguíneos adyacentes, pero sí que la presión capilar puede causar estructuras aneurismáticas, con salida de eritrocitos y consiguiente obstrucción de los vasos linfáticos eferentes, además del depósito de hemosiderina en el intersticio, la inflamación y fibrosis consecutiva.

El anticuerpo monoclonal D2-40, un nuevo marcador de células endoteliales linfáticas fue, en este estudio, claramente positivo en células endoteliales linfáticas de los diez tumores analizados. Este nuevo marcador distingue CES de CEL, incluso en proximidad entre los capilares sanguíneos y las estructuras tumorales. [24]

En el año 2012, Al Dhaybi y col tras el estudio de doce pacientes pediátricos con HH, propone el origen vascular linfático ya que en el 75% de las muestras de biopsias analizadas fue + para D2-40 y CD 31 y como dato de mucha importancia, el marcador KI-67 fue solamente positivo en el 2% de las muestras, lo que indica un índice de proliferación muy bajo, sin actividad neoformativa y baja

agresividad; por tal motivo, los autores sugirieron que la designación de hemangioma es incorrecta y que podría ser reemplazado por ''angioma hemosiderótico'' o ''linfangioma cutáneo hemosiderótico". Sin embargo, los términos ''angioma '' y '' linfangioma '' sugieren un proceso neoplásico y esto, no fue confirmado por los resultados de dicho estudio. El muy bajo índice de proliferación Ki-67 y la negatividad del WT-1, sugieren que HHT es una malformación vascular linfática en lugar de una lesión neoplásica linfática. Los autores proponen que esta entidad debería llamarse ''malformación linfática targetoide hemosiderótica". [26]

CONCLUSIONES

El campo de los trastornos vasculares es muy estudiado en la actualidad, dentro del mismo encontramos un abanico de tumores vasculares, linfáticos y malformaciones que nos ponen frente al desafío del estudio exhaustivo de los pacientes, para llegar al diagnóstico y tratamiento oportuno.[27] Luego del análisis de la bibliografía mundial y nacional, el hemangioma hobnail o hemangioma hemosiderotico targetoide es una lesión solitaria, caracterizada típicamente por su apariencia clínica e histopatología, que nos ubica en una encrucijada al momento de su diagnóstico, por su baja frecuencia y poco conocimiento por la comunidad científica. La exuberante proliferación de vasos sanguíneos en la histopatología, puede ser confundida con neoplasias vasculares malignas y aún su clínica, puede generar dudas con tumores melanocíticos de importante gravedad, como el melanoma. A pesar de ello, se destaca el excelente pronóstico y la benignidad de la lesión. [28]
Por último el término HH es equivocado, ya que, no es una lesión neoplásica y no deriva de vasos sanguíneos. En lugar de ello a la luz de los últimos estudios científicos, representa una malformación linfática superficial con tendencia a formar depósitos de hemosiderina y extravasación de eritrocitos. Por lo tanto, su nombre podría ser reemplazado por ''angioma hemosiderótico'' o "linfangioma cutáneo hemosiderótico" o aún más exacto y polémico, el nombre de ''malformación linfática targetoide hemosiderótica".

Destaco la importancia del manejo en equipo de este tipo de lesiones, entre el dermatólogo y el patólogo para arribar al diagnóstico, teniendo en cuenta tanto la clínica, la HP y otros métodos de inmunomarcación ampliamente distribuidos en la actualidad. Esta forma de afrontar los casos ha evolucionado en los últimos años y el patólogo se ha transformado en un verdadero consultor, con un rol activo e importante en la mayoría de las decisiones terapéuticas. El avance constante de la tecnología es inevitable para dilucidar la naturaleza y composición, a menudo compleja de muchas patologías dermatológicas y aún más en tumores o malformaciones.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al grupo de patólogos de nuestro hospital, José María Cullen de la ciudad de Santa Fe, en especial a la Dra. Nora Migliore que con su paciencia y ganas por progresar, siempre está dispuesta a trabajar en equipo, escuchar nuestras opiniones y llegar juntos al mejor diagnóstico.
En esta oportunidad también debemos un agradecimiento o mención al Dr. José Gabriel Casas que fue nuestro consultor en este caso clínico en particular, mostrando especial predisposición en la resolución de casos complejos y acercándonos, una vez más, sus conocimientos con total humildad.
A la Asociación Argentina de Dermatología y sus directoras por darme la posibilidad de realizar mi sueño de ser dermatóloga en mi ciudad natal, con un cursado y nivel instructivo de jerarquía a distancia, con evaluación constante y predisposición para el crecimiento profesional.
Agradezco muy especialmente al Dr. José Luis Iribas, mi tutor e instructor en terreno, siempre incentivando nuestro crecimiento profesional, instando nuestra curiosidad en la búsqueda del

diagnóstico en la práctica diaria y estimulando a ser mejores profesionales cada día, pero sobre todas las cosas a ser mejor ser humano, teniendo presente el ser bio-psico-social que tenemos en frente, que es nuestro paciente.
Y por último y no menos importante un abrazo especial a mi grupo de compañeros y mi instructora de concurrentes, Dra. María Virginia Guardati, del servicio de Dermatología en el Hosp. J M Cullen, que día a día acompañaron en estos tres años mi crecimiento, estimularon mi desempeño e hicieron más alegres mis mañanas.

REFERENCIAS

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982; 69 (3): 412-422.

2. Miller T, Frieden IJ. Tumores vasculares. En: Wolf, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller, Leffell. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Séptima Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2010; 1164 -1172.

3. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available at: issva.org/classification

4. Dasgupta R, Fishman S. ISSVA classification. Seminars in Pediatric Surgery 2014; 23: 158-161.

5. Santa Cruz DJ, Aromberg J. Targetoid hemosiderotic hemangioma. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 550-558.

6. Mentzel T, Partanen T, Kutzner H. Hobnail hemangioma ("targetoid hemosiderotic hemangioma"): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 62 cases. J Cutan Pathol 1999; 26: 279-286.

7. Franke y col. Hobnail hemangiomas are true lymphangiomas. J Cutan Pathol 2004; 31: 362-367.

8. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Vascular Tumors: Tumors and tumor-like conditions of blood vessels and lymphatics. Benign tumors. En: Lever's Histopathology of the Skin. Novena Edición. Editorial Intermédica SAICI, Buenos Aires. Argentina. 2005; 1026-1033.

9. Sahin MT y col. Targetoid haemosiderotic haemangioma, dermoscopic monitoring of three cases and review of the literature. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 672-676.

10. Ortega BC, Cabo H. Angiomas y angioqueratomas. En: Cabo H. Dermatoscoscopía. Segunda Edición. Ediciones Journal. CABA. Argentina 2012; 102-107.

11. Lacarrubba F y col. A Red-violaceous papular lesion in a Young Girl: a comment. Acta Derm Venereol 2015; 95: 121-123.

12. Weedom D. Vascular tumor´s. Vascular proliferations (hyperplasias and benign neoplasms). En: Weedom´s Skin Pathology. Tercera Edición. 2010; 897-919.

13. Takahashi y col. An immunohistochemical analysis of hemangioma. J Clin Invest 1994; 93: 2357-2364.

14. Hering S, Sarmiento FGR, Valle LE. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los hemangiomas. Rev Arg Derm 2006; 87(1).

15. Vittal N, Kamoji S, Dastikop S. Benign lymphangioendothelioma – A case report. J Clin Diag Res 2016; 10(1): WD01-WD02.

16. Kakizaki P, Valente NYS, Paiva DLM, Dantas FLT, Gonçalves S. Targetoid hemosiderotic hemangioma – Case report. An Bras Dermatol 2014; 89 (6): 956-959.

17. Tschachler E. Sarcoma de Kaposi. En: Wolf, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller, Leffell. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Séptima Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina. 2010; 1183-1189.

18. Vijay Krishna C, Madhusudhan Reddy G, Senthil Kumar A, Vijaya Mohan Rao A. Hobnail Hemangioma on the Trunk. Dermatol Online J 2013; 19 (5): 10.

19. Armartio Hita JC, Fernández Vozmediano JM. Angiosarcomas cutáneos. Med Cutan Iber Lat Am 2008; 36 (3):146-155.

20. Yang M, Chang J. Targetoid hemosiderotic hemangioma (hobnail hemangioma): typical clinical and histological presentation. Chin Med J 2013; 126 (17).

21. Greco MF, Cordisco MR. Lesiones vasculares. Tumores vasculares. En: Larralde M. Abad E., Luna P. Dermatología Pediátrica. Segunda Edición. Ediciones Journal. CABA. Argentina. 2010; 505-524.

22. Folpe AL y col. Vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3): A marker of vascular tumors with presumed lymphatic differentiation, including Kaposi's sarcoma, kaposiform and dabska-type hemangioendotheliomas, and a subset of angiosarcomas. Mod Pathol 2000; 13 (2):180-185.

23. Yoon SY y col. Congenital and Multiple Hobnail Hemangiomas. Ann Dermatol 2011; 23 (4): 539-543.

24. Trindade y col. Hobnail hemangioma reclassified as superficial lymphatic malformation: A study of 52 cases. J Am Acad Dermatol 2011; 66: 112-115.

25. Ibrahim M, Shwayder T. Hobnail hemangioma in a nine-year-old boy: a rare case presented with dermoscopy. Dermatol Online J 2014; 16 (4): 7.

26. AlDhaybi R. Targetoid hemosiderotic hemangiomas (hobnail hemangiomas) are vascular lymphatic malformations: A study of 12 pediatric cases. J Am Acad Dermatol 2012; 66 (1): 116-120.

27. Redondo P. Clasificación de las anomalías vasculares (tumores y malformaciones). Características clínicas e historia natural. An Sist Sanit Navar 2004; 27 (1): 9-25.

28. Ortiz Rey JA y col. Hobnail haemangioma associated with the menstrual cycle. European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV 2005; 19: 367-369.

29. López M, Gutiérrez M, Zamora M, García-Tamayo J. Hemangioma hemosiderótico targetoide. Dermatol Ven 2005; 43 (3):18-22.

30. Guillou L, Calonje E, Speight P, Rosai J, Fletcher CDM Hobnail hemangioma. Pseudomalignant vascular lesion with a reappraisail of targetoid hemosiderotic hemangioma. Am J Surg Pathol 1999; 23: 97.