
Clasificación de las anomalías vasculares (tumores y malformaciones). Características clínicas e historia natural

Classification of vascular anomalies (tumours and malformations). Clinical characteristics and natural history

P. Redondo

RESUMEN

Las anomalías vasculares se dividen en tumores y malformaciones. Dentro de los primeros, los más frecuentes son los hemangiomas, habitualmente no presentes, aunque sí de forma premonitory en el nacimiento, que durante 10-12 meses crecen por hiperplasia, para posteriormente involucionar de forma progresiva durante un período que puede llegar a durar entre 10 y 12 años. Su incidencia es de hasta un 12% de los recién nacidos, ocurre más en las niñas y se dividen en superficiales, profundos y compuestos. Los hemangiomas congénitos y aquéllos que no involucionan, se consideran entidades raras.

Por otra parte, están las malformaciones vasculares con una incidencia menor que los hemangiomas, siempre presentes en el nacimiento, que característicamente crecen por hipertrofia y nunca involucionan. Según la clasificación de la ISSVA, las malformaciones vasculares se dividen en función del vaso afectado en capilares o venulares (mancha en vino de Oporto), venosas, linfáticas, arteriovenosas y combinadas o complejas. Cada una de ellas, con unas peculiaridades clínicas y hemodinámicas definitorias. Dentro del último grupo, se incluyen algunas de bajo flujo, como el síndrome de Klippel-Trenaunay (malformación vascular venular linfática y venosa asociada a hipertrofia músculo-esquelética de una extremidad) y otras de alto flujo como el síndrome de Parkes-Weber.

Palabras clave. Hemangioma. Malformación vascular. Clasificación.

ABSTRACT

Vascular anomalies are divided into tumours and malformations. Haemangiomas are the most frequent amongst the former. Not normally present at birth, except in a premonitory form, they grow for 10-12 months due to hyperplasia, to subsequently undergo a progressive involution for a period that might last from ten to twelve years. They have an incidence of up to 12% in newborns; they are more common amongst girls; and are divided into superficial, deep and compound. Congenital haemangiomas and those that do not undergo involution are considered to be rare entities.

Vascular malformations, with a lower incidence than haemangiomas, are always present at birth, they grow by hypertrophy and never undergo involution. According to the classification of the ISSVA, vascular malformations are divided - depending on the vessel affected - into capillary or venular (port-wine stain), venous, lymphatic, arteriovenous and combined or complex. Each of these has certain defining clinical and haemodynamic peculiarities. Within the final group are included some with a low flow, such as the Klippel-Trenaunay syndrome (venous and lymphatic venular vascular malformation associated with the muscular-skeletal hypertrophy of an extremity), and others with a high flow, such as the Parkes-Weber syndrome.

Key words. Haemangioma. Vascular malformation. Classification.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 1): 9-25.

Área de Hemangiomas y Malformaciones Vasculares. Departamento de Dermatología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
Pedro Redondo Bellón
Departamento de Dermatología
Clínica Universitaria
Apdo. 4209
31080 PAMPLONA
Tfno: 948 255400 - Fax: 948 2965001
e-mail: predondo@unav.es

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES VASCULARES CONGÉNITAS

Hace más de dos décadas, concretamente en 1982, Mulliken y Glowacki¹ describieron una clasificación biológica de las anomalías vasculares congénitas, basada en las características patológicas del endotelio predominante y en la evolución natural (Tabla 1). Esta clasificación fue posteriormente redefinida por Mulliken y Young², en 1996 adoptada por la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA), y hoy en día considerada clásica con mínimos cambios (Tabla 2). En el año 1988 tuvo lugar la denominada clasificación de Hamburgo (posteriormente homologada por la ISSVA), donde la malformación es descrita en relación con el componente predominante de la lesión vascular y entonces clasificada como troncular o extratroncular, dependiendo del estado embrionario cuando se produjo el defecto en el desarrollo^{3,4} (Tabla 3). Esta clasificación no incluye los hemangiomas

Tabla 1. Clasificación de lesiones vasculares congénitas de Mulliken y Glowacki (modificada por Waner y Sue)⁶.

HEMANGIOMAS
MALFORMACIONES VASCULARES
Capilares
Venulares
Venosas
Linfáticas
Arteriovenosas
Mixtas
Veno-linfáticas
Veno-venulares

Tabla 2. Clasificación modificada de la ISSVA de las anomalías vasculares (Roma, 1996).

TUMORES
HEMANGIOMAS
Superficiales (hemangiomas capilares o en fresa)
Profundos (hemangiomas cavernosos)
Mixtos
OTROS
Hemangioendotelioma kaposiforme
Angioma en penacho
Hemangiopericitoma
<i>Spindle-cell</i> hemangioendotelioma
Glomangiomas
Granuloma piogénico
Sarcoma de Kaposi
Angiosarcoma
MALFORMACIONES VASCULARES
SIMPLES
Capilares (C) (mancha en vino de Oporto, nevus flammeus)
Venosas (V)
Linfáticas (L) (linfangioma, higroma quístico)
Arteriales (A)
COMBINADAS
Fistula arteriovenosa (AVF)
Malformación arteriovenosa (AVM)
CLVM (incluye la mayor parte de los S. de Klippel-Trenaunay)
CVM (incluye algunos casos de S. de Klippel-Trenaunay)
LVM
CAVM
CLAVM

Tabla 3. Clasificación de las malformaciones vasculares. Hamburgo, 1988.

Tipo de defecto	Forma Anatómica	
	Troncular	Extratroncular
Preferentemente arterial	Aplasia Obstrucción Dilatación	Infiltrante Limitada
Preferentemente venoso	Aplasia Obstrucción Dilatación	Infiltrante Limitada
Preferentemente shunt A-V	Fistula A-V superf. Fistula A-V prof.	Infiltrante Limitada
Defectos combinados	Arterial y venosa Hemolinfática	Infiltrante Limitada

ni las malformaciones vasculares linfáticas, pero es útil para realizar un diagnóstico clínico-anatómico, sirve como base para definir el tratamiento de elección y facilita la comunicación entre los diferentes especialistas.

Recientemente, el grupo de Frieden⁵ tras analizar 472 hemangiomas y dividir el cuerpo humano en 76 regiones, hace una clasificación morfológico-anatómica de los hemangiomas, y los subdivide en:

- Localizados (72% de su serie); son aquéllos que sólo ocupan 1 ó 2 regiones y morfológicamente pueden presentarse como nódulos (superficiales, profundos y mixtos) o placas (delgadas, de 1-2 mm; gruesas, >2 mm; telangiectasias superficiales o pápulas superficiales).
- Segmentados (18%); presentan una localización lineal o geográfica, aunque no siempre siguen un dermatomo, e incluyen aquellas localizaciones que embriológicamente representan una unidad, como por ejemplo la nariz. Este grupo es el que presenta una mayor asociación a complicaciones o es un marcador sindrómico, y curiosamente es el que se da con mayor frecuencia en niños hispanos en la serie estudiada.
- Indeterminados (8%).
- Multifocales (3%).

Waner y Sue⁶ introducen dos pequeñas modificaciones en la clasificación de Mulliken (Tabla 1). Por un lado consideran erróneo el término malformaciones arteriovenosas, ya que se trata más bien de malformaciones capilares, siendo realmente en el lecho capilar donde se producen las pequeños uniones arteriovenosas, y todos los demás hallazgos característicos (hipertrofia de la arteria aferente y dilatación del sistema venoso eferente) son efecto secundario de lo anterior. Aunque esta primera modificación no altera la clasificación previa ya que los autores consideran que más que aclarar podría originar confusión, la segunda sí lo hace; concretamente, introducen el término de malformación vascular venular para denominar a la mancha en vino de Oporto o *nevus flammeus*. Los autores defienden que histológicamente

estas lesiones se corresponden con vénulas postcapilares ectáticas del plexo papilar, y las subclasifican según el grado de ectasia vascular, siendo las de tipo I correspondientes a vasos de pequeño tamaño, y las de tipo IV a las de vasos de gran tamaño. De esta manera, las malformaciones venulares en función de su tamaño se clasifican en aquellas comprendidas:

1. Entre 50-80 μm de diámetro, caracterizadas clínicamente por máculas rosadas.
2. Entre 80-120 μm , de coloración más intensa que la anterior.
3. Entre 120-150 μm y coloración rojo-violácea.
4. >150 μm , correspondientes a vasos dilatados que forman nódulos palpables, de aspecto en empedrado y coloración violácea.

En este grupo también se incluyen las denominadas malformaciones vasculares venulares de la línea media, vulgarmente conocidas como mancha salmón, picadura de la cigüeña o beso del ángel.

Por otra parte, otros especialistas⁷ han realizado una clasificación de las malformaciones vasculares venosas en base a la localización anatómica y características hemodinámicas, que resulta especialmente útil para valorar la eficacia del tratamiento esclerosante. Para definir las características hemodinámicas de la lesión debe realizarse una flebografía. Así, las malformaciones venosas quedan divididas en 4 grupos: malformaciones aisladas sin drenaje periférico, malformaciones que drenan en venas normales, malformaciones que drenan en venas displásicas y ectasias venosas. Las primeras y segundas son más fáciles de tratar y tienen una mejor respuesta a la escleroterapia.

Finalmente, la historia natural de una malformación arteriovenosa está documentada en el estadije clínico descrito por Schobinger⁸, según la cual existen 4 estadios:

- Quiescente: caracterizada por una mancha rosada-violácea y la presencia de un shunt arteriovenoso detectable por eco-Doppler.

- Expansión: igual al estadio anterior, pero clínicamente pulsátil, siendo evidente la presencia de vasos tensos tortuosos
- Destrucción: igual al estadio anterior, junto a cambios cutáneos distróficos, ulceración, sangrado y dolor continuo.
- Descompensación: similar al estadio anterior asociado a fallo cardíaco.

TUMORES VASCULARES

Hemangiomas

Los hemangiomas son tumores de estirpe endotelial, y por tanto representan un modelo de angiogénesis, término que hace referencia al desarrollo de nuevos vasos desde una vasculatura preexistente, inicialmente referido al reclutamiento de nuevos vasos por un tumor. Los hemangiomas son los tumores más frecuentes de la infancia. Se observan a las pocas semanas de edad aproximadamente en un 12% de los recién nacidos, aumentando su incidencia hasta casi un 25% de los recién nacidos con bajo peso (<1.200 g). Son entre 3 y 5 veces más frecuentes en niñas que en niños, y existen algunos datos preliminares que sugieren una incidencia 10 veces mayor en niños de mujeres a quienes se les ha realizado una biopsia de vellosidad coriónica⁹. Curiosamente, la incidencia en niños asiáticos y negros es menor, no llegando al 1,5%¹⁰. Los hemangiomas pueden estar presentes desde el nacimiento (30%), aunque en su mayoría aparecen en las dos primeras semanas de vida. Su aspecto físico dependerá de la profundidad respecto a la piel, del tamaño y del estadio evolutivo. En un 30-50% de los niños afectos existe en el momento del nacimiento alguna mínima lesión cutánea premonitoria sobre la que después se desarrollará el hemangioma, concretamente una mancha pálida perfectamente contrastada con la piel normal, una mácula o pápula rojiza, una pequeña zona de telangiectasias o un área equimótica. Según su localización en la piel, los hemangiomas se dividen en: superficiales, los que afectan a la dermis superficial, que clínicamente tienen un color rojizo; profundos, los que afectan a la dermis reticular y al tejido celular subcutáneo, que suelen tener un

color azulado y una consistencia "gomosa"; y compuestos, que son una mezcla de los anteriores. Clásicamente, a los hemangiomas superficiales se les ha denominado en "fresa" y a los profundos "cavernosos", aunque nos parece más acertada la clasificación anterior y a ella nos referiremos.

Habitualmente, los hemangiomas se presentan como una lesión única, pero hasta en un 20% de los casos pueden ser múltiples, situación en la que hay que descartar una afectación interna. Aunque no se considera una enfermedad hereditaria, el 10% de los hemangiomas tiene una historia familiar^{11,12}.

La presentación más frecuente es la cabeza y el cuello (80%) seguida del tronco y extremidades (20%), aunque pueden ocurrir en cualquier localización, incluyendo órganos internos. A nivel del polo cefálico se aprecia una mayor predilección tanto de las lesiones denominadas focales como de las difusas. Las primeras pueden aparecer a lo largo de una línea que comienza en la mitad de la mejilla y pasa lateral a la ceja, cubriéndola hasta llegar a la glabella. Desde ahí pasa a través del canto interno hasta llegar a la columella y punta nasal. El punto medio del labio superior y la mitad lateral del inferior también son localizaciones frecuentes. La explicación para estas localizaciones no se conoce, aunque se aprecia una coincidencia con las líneas de fusión embrionaria. Las lesiones difusas presentan una distribución metamérica siguiendo las ramas del nervio trigémino. Una serie reciente de 232 hemangiomas faciales aprecia un 76,3% de afectación focal (sobre todo frente, párpado superior y labio superior) y un 23,7% de afectación difusa (mandibular, maxilar y frontonasal). Éstas últimas fueron casi 6 veces más frecuentes en mujeres, y presentaron un mayor número de complicaciones, concretamente en las mandibulares hubo obstrucción de la vía aérea en el 38% de los pacientes y en las maxilares ulceración en el 63% de los casos¹³.

Durante el primer año de vida los hemangiomas crecen (hiperplasia endotelial, al contrario que las malformaciones vasculares, que "crecen" por hipertrofia), aumentando de tamaño y acentuándose la

intensidad del color. En muchos hemangiomas se aprecian 2 ciclos de crecimiento, uno desde el nacimiento hasta los 2 meses² y otro a los 4-6 meses. Durante la fase proliferativa la lesión puede crecer rápidamente, tensando la piel y ocasionando dolor. A partir de los 10-12 meses los hemangiomas suelen involucionar, disminuyendo progresivamente de tamaño y apagándose la intensidad de color por un tono azulado, parduzco o grisáceo. Progresivamente, la induración de la lesión decrece y la tensión disminuye. Lógicamente estos cambios no son evidentes en los hemangiomas profundos, aunque la evolución es similar. El tiempo de regresión es extremadamente variable, y puede ser rápido (3-4 años), o lento, durando hasta los 10-12 años. Se considera que el 50% de las lesiones involucionarán para los 5 años de edad, y un 20% más lo hará a los 7 años; en el resto la involución puede alargarse otros 3-5 años¹⁴ (Figs. 1A 1B). Esto último ocurre con más frecuencia en algunas localizaciones como la nariz y el labio superior.

Durante años, e incluso hoy en día, tantos especialistas insisten con énfasis en la involución natural de los hemangiomas y por tanto en la abstención terapéutica, que la mayoría de los padres inicialmente angustiados creen que el hemangioma desaparecerá completamente sin dejar ningún tipo de señal. Analizando una serie de 298 hemangiomas, se distinguen 2 grupos respecto a la involución: los que lo hacen antes o después de los 6 años. En el 38% de los que involucionaron antes de esa edad persistía una marca en forma de

cicatriz, residuo fibroadiposo o telangiectasias. Para aquéllos que no involucionaron antes de los 6 años el pronóstico fue desalentador, persistiendo una deformidad cosmética en el 80% de los casos tras la "completa" involución¹⁵. Waner y Sue³, teniendo en cuenta que sólo la mitad de las lesiones involucionan a los 6 años¹⁴ y que sólo el 40% lo hace de una manera aceptable, consideran que el 60% de los hemangiomas necesitará de una corrección quirúrgica. Concretamente, en sus series aprecian que los hemangiomas cutáneos (superficiales) dejan atrofia epidérmica y telangiectasias, los subcutáneos (profundos) un tejido fibroadiposo, y los combinados una mezcla de ambos. Los hemangiomas del cuero cabelludo destruyen los folículos pilosos dejando áreas alopecicas. Los hemangiomas, al contrario que algunas malformaciones vasculares, raramente causan alteraciones esqueléticas en forma de hipertrofia, incluso aquéllos que raramente se extienden a lo largo de una extremidad. Únicamente los grandes hemangiomas metaméricos faciales pueden, a veces, asociarse a alteraciones cartilaginosas o sobrecrecimiento óseo por aumento del flujo sanguíneo o por producir un efecto masa sobre estructuras como la nariz, la oreja o la mandíbula.

Los hemangiomas congénitos son aquéllos que aparecen en el momento del parto como un tumor totalmente desarrollado; es decir, completan la fase de crecimiento durante la vida prenatal, sin tener una fase proliferativa postnatal. Ecográficamente se han detectado incluso a las 12 semanas de



Figura 1A. Hemangioma compuesto a nivel de la muñeca.



Figura 1B. Aspecto a los dos años, se aprecia involución de la lesión con tejido fibroadiposo y telangiectasias residuales.

gestación¹⁶. Su presentación clínica y localización es similar a la del resto de los hemangiomas, apareciendo sobre todo en las extremidades y a veces ulcerados en el momento del parto. Puede ser necesario realizar una resonancia magnética para determinar su extensión y una biopsia para hacer un diagnóstico diferencial con otros tumores congénitos como el angioma en penacho congénito, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, miofibromatosis infantil y neuroblastoma. La regresión habitualmente ocurre muy rápida, como máximo entre 6 y 14 meses, pudiendo incluso comenzar a nivel intrauterino, valorándose en estos casos, mediante ecografías seriadas, la tendencia a la involución más que al crecimiento¹⁶. En general, no requieren ningún tratamiento adicional, salvo alguna corrección quirúrgica postregresión similar a los hemangiomas clásicos.

Por otra parte, Enjolras y col¹⁷ describen un grupo de 53 pacientes con hemangiomas que no involucionan, de aparición preferentemente en varones, caracterizados clínicamente por ser lesiones congénitas, de desarrollo intrauterino, y siempre de localización única sobre todo a nivel de cabeza y cuello. Se diferencian de una malformación arteriovenosa, aparte de mostrar las características histológicas propias, por su bajo flujo y por no tener un riesgo de sangrado o una tendencia a la recidiva tras su extirpación. Curiosamente, los 26 casos estudiados resultan negativos para GLUT-1¹⁷ -un marcador específico, que diferencia el endotelio de los hemangiomas de otros tumores o malformaciones vasculares¹⁸-, circunstancia que para algunos resulta dudosa dado el carácter selectivo de este anticuerpo como marcador de hemangiomas. En esta línea, Mulliken también reporta pacientes adultos diagnosticados de hemangiomas, que nunca han regresado¹⁹.

Otros tumores vasculares benignos (Tabla 4)

Hemangioendotelioma kaposiforme

Es un tumor vascular benigno que afecta exclusivamente a niños y, aunque su localización más frecuente es el retroperi-

toneo, también puede darse en la piel. Ocasionalmente (3 de 9 pacientes en la descripción original)²⁰ se asocia a linfangiomatosis. Al igual que el angioma en penacho, puede producir una coagulopatía por consumo secundaria al atrapamiento local de las plaquetas, denominada fenómeno de Kasabach-Merritt. En las lesiones grandes y profundas el tratamiento de elección son los corticosteroides y el interferón, mientras que las superficiales pueden extirparse quirúrgicamente. Histológicamente, se caracteriza por presentar características propias de los hemangiomas infantiles y del sarcoma de Kaposi. La forma cutánea localizada puede ser confundida con un hemangioma infantil y posiblemente sea más frecuente que lo descrito en la literatura. En caso de duda, conviene recurrir a una biopsia para confirmar el diagnóstico y prevenir o tratar un fenómeno de Kasabach-Merritt²¹.

Tabla 4. Tumores vasculares benignos

a) Con diferenciación endotelial
- Capilares y vénulas:
- Hemangioma clásico
- Angioma serpiginoso
- Hemangioma hemosiderótico en diana
- Hemangioma microvenular
- Hemangioma glomeruloide
- Hemangioendotelioma kaposiforme
- Angioma en penacho o angioblastoma
- Venas y arterias:
- Hemangioma sinusoidal
- Angioblastoma infiltrante congénito de células gigantes
- Hemangioendotelioma spindle-cell
- Linfáticos:
- Linfangioendotelioma benigno
b) Con diferenciación de células glómicas
- Tumor glómico solitario
- Tumores glómicos múltiples (glomangiomas)
- Tumor glómico intravenoso
c) Con diferenciación pericitica
- Hemangiopericitoma

Angioma en penacho

Puede manifestarse esencialmente de dos formas:

- a) Lesión vascular congénita, consistente en una placa o masa tumoral indurada, a veces con lanugo, que afecta más a los miembros y cuya evolución es imprevisible (involución, persistencia, producción de fenómeno de Kasabach-Merritt)²².
- b) Lesión tipo *nevus flammeus-like* con lesiones papulosas tipo granuloma piógeno en superficie, a veces adquirida de forma temprana, que va creciendo lentamente²³.

En profundidad pueden extenderse hacia tejido celular subcutáneo, fascia y músculo. Alguna vez se asocia a hiperhidrosis local²⁴. La localización más frecuente es cuello, hombros, tórax y espalda, aunque también pueden afectarse la cabeza y las extremidades. Aparecen de forma típica en niños antes de los 5 años de edad y, aunque a veces son tumores congénitos (3 de 20 casos en la descripción original)²⁵, también se han descrito en adultos jóvenes y otros de aparición más tardía²⁶. Histológicamente, es similar al angioblastoma de Nakagawa²⁷. El tratamiento no es uniforme; algunos pacientes responden a corticosteroides o interferón, y con frecuencia se aprecian recurrencias tras la extirpación quirúrgica.

"Spindle-cell" hemangioendoteloma

Descrito inicialmente en el año 1986²⁸ como un angiosarcoma de bajo grado, fue reevaluado 10 años más tarde sobre una serie de 78 pacientes²⁹, enfatizándose que se trata de un tumor benigno, habitualmente adquirido. En su incidencia no se ha encontrado un pico de edad característico ni un predominio de sexos, y la presentación es multifocal y heterogénea. Afecta principalmente a la porción distal de extremidades y con frecuencia se asocia al síndrome de Maffucci^{28,30}, al síndrome de Klippel-Trenaunay³¹ y al linfedema congénito.

Hemangiopericitoma

Hay dos formas clínica e histológicamente diferentes de hemangiopericitoma,

el adulto y el congénito o infantil³². Aunque se han descrito formas cutáneas y subcutáneas, la localización más frecuente son los tejidos blandos de extremidades, sobre todo muslo, fosa pélvica y retroperitoneo. La forma infantil puede desarrollarse en neonatos donde, a diferencia de los hemangiomas y a pesar de ser tumores muy vascularizados, raramente regresan; se dan más en niñas y se caracterizan por nódulos indurados únicos o múltiples de coloración rojiza recubiertos por piel en ocasiones necrótica o ulcerada. En caso de duda, la biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico. Para algunos autores el hemangiopericitoma infantil y la miofibromatosis infantil representan la misma enfermedad³³.

Tumor glómico. Glomangiomias

Son tumores raros que tienen su origen en las células de músculo liso localizadas en *shunts* arteriovenosos de partes acras. Aunque la localización más frecuente es la cutánea o subcutánea, también se han descrito fuera de la piel en hueso, estómago, colon, tráquea y mediastino³⁴. Clínicamente se caracterizan por un nódulo subcutáneo, doloroso a la palpación, de coloración verde azulado y disposición acral, sobre todo en los lechos ungueales de manos y pies³⁵. Pueden aparecer a cualquier edad, con una discreta mayor incidencia en mujeres en la localización subungueal³⁶. Cuando son múltiples se denominan glomangiomias. Estos, al contrario que los anteriores, aparecen durante la infancia como nódulos azulados localizados en dermis, generalmente indoloros, a veces agrupados en forma de placa. Con relativa frecuencia se trata de un proceso que se hereda con un patrón autosómico dominante³⁷, y debe diferenciarse del síndrome del *nevus azul en tetina de goma*. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica.

MALFORMACIONES VASCULARES

Las malformaciones vasculares son lesiones benignas, no tumorales, presentes siempre desde el nacimiento, pero que a veces no son visibles hasta semanas o meses después^{38,15}. La incidencia de las malformaciones vasculares congénitas es

de 1,5%, siendo aproximadamente 2/3 partes de predominio venoso³⁹, afectando de forma similar a hombres y a mujeres, sin distinción entre grupos raciales. Al contrario que los hemangiomas, las malformaciones vasculares no tienen un ciclo de crecimiento y posterior regresión espontánea, sino que persisten para siempre y van creciendo lentamente a lo largo de la vida, a veces en relación con traumatismos, procesos infecciosos, cambios hormonales, etc. También cambios en la presión de la sangre o la linfa pueden producir un crecimiento rápido, incluso de instauración brusca. Es característico en estas lesiones que progresivamente se vaya produciendo una ectasia de las estructuras vasculares, aumentando el diámetro de los vasos pero no el número, expandiéndose por tanto por hipertrofia pero no por hiperplasia como lo hacen los hemangiomas.

Las malformaciones vasculares son errores difusos o localizados del desarrollo embriológico que clásicamente se han atribuido a mutaciones esporádicas. Sin embargo, recientemente existen evidencias que hablan a favor de un posible carácter familiar hereditario. Vikkula y col⁴⁰ han encontrado una mutación consistente en un aumento de la actividad del receptor de la tirosina cinasa TIE2 en dos familias con malformaciones venosas. El TIE2 es esencial para el desarrollo vascular temprano y un incremento de su actividad puede producir un crecimiento anormal del plexo vascular primario⁴¹. Por otra parte, al menos en 2 tipos de malformaciones vasculares se han descrito alteraciones en la modulación neurológica vascular^{42,43}; así, las malformaciones venulares son probablemente debidas a una deficiencia relativa o absoluta en la inervación autonómica del plexo venular postcapilar; al igual que las malformaciones arteriovenosas, pueden ser debidas a la misma alteración pero a nivel de los esfínteres precapilares⁴⁴.

A continuación seguimos la clasificación de Mulliken y Glowacki¹ con los cambios anteriormente comentados respecto a las malformaciones venulares y arteriovenosas⁶.

Malformaciones venulares

En la clasificación de Mulliken y Glowacki¹ se denominan capilares, aunque la histopatología alterada en las vénulas postcapilares del plexo papilar hace que sea más correcto el término de venulares⁶. Se dividen en malformaciones venulares de la línea media y las clásicamente venulares también denominadas mancha en vino de Oporto, *nevus telangiectásico* o *nevus flammeus*.

Las lesiones de la línea media son máculas de coloración rosada, confluentes o no, presentes siempre desde el nacimiento, que aparecen en la línea media de la cabeza y vulgarmente se conocen como "mancha salmón", "mordedura de la cigüeña" o "beso del ángel". Ocurren en el 40% de los recién nacidos de raza blanca y en el 30% de los negros. Habitualmente son transitorias y tienden a desaparecer en el primer año de vida en el 65% de los niños y en el 54% de las niñas⁴⁵, sobre todo las de localización anterior. Al contrario que las manchas en vino de Oporto, nunca progresan y su hipertrofia o aspecto en empedrado es extraordinariamente raro. Cuando afectan a la porción anterior se extienden característicamente en forma de V por la glabella y la frente, por el territorio inervado por los nervios supratroclear y supra-orbitario. Con relativa frecuencia se afectan la nariz en la zona supra-alar y el labio superior en los 2/3 del filtrum.

Las lesiones venulares clásicas son máculas de coloración rosada-rojiza, que con el tiempo van oscureciéndose, y aunque siempre son congénitas pueden no hacerse aparentes hasta varios días después del nacimiento. Ocurren en el 0,4% de los recién nacidos, sin distinción de sexos. En el 83% de los casos aparecen en la cabeza y el cuello⁴⁶, y curiosamente una serie larga demuestra el doble de afectación de la hemifacies derecha respecto a la izquierda⁴⁷.

Patológicamente, se trata de verdaderas malformaciones constituidas por vénulas postcapilares del plexo papilar. Para explicar su etiología se ha acuñado el término de "dermatomo enfermo", por el que una malformación venular es debida a un defecto total o parcial de la inervación vas-

cular sensorial y autonómica a ese nivel, que origina el crecimiento (hipertrofia) de los vasos afectados, pudiendo alcanzar el típico aspecto en empedrado. Si el defecto es total, los cambios serán más rápidos en el tiempo. Las manchas en vino de Oporto afectan a uno o más dermatomas faciales determinados por las ramas del nervio trigémino (Fig. 2). El dermatomo V2 es el más implicado (57%), seguido del mandibular (V3) y del oftálmico (V1)⁴⁶. Cuando hay más de un dermatomo afectado, la asociación más frecuente es V2 junto a V1 ó a V3 en el 90% de los casos. La morfología de la lesión generalmente es geográfica confluyente, observándose en estos casos mejor respuesta al tratamiento con láser que cuando es parcheada⁴⁶. A nivel de V2 suele ser normal la afectación de la mucosa adyacente o en continuidad con la lesión cutánea, en concreto del vermellón labial, mucosa labial y mucosa maxilar y gingival. Al contrario que las lesiones de la línea media, estas malformaciones venulares se van oscureciendo y abultando con la edad, adquiriendo un tono más violáceo y un aspecto en empedrado, aunque esta progresión es muy variable individualmente. Algunas veces pueden asociarse pequeños cambios esqueléticos en forma de hipertrofia ósea, sobre todo cuando la afectación en V2 se extiende hasta la mucosa gingival y maxilar. Esta hipertrofia localizada favorece una separación de los dientes y un aumento de volumen del labio afecto, que realmente es lo llamativo sobre todo en pacientes adultos, y es lo único que puede requerir corrección quirúrgica. La asociación sindrómica de las manchas en vino de Oporto, como son las facomatosis pigmentovasculares, las alteraciones oculares, el síndrome de Sturge-Weber, los disrafismos espinales ocultos o las malformaciones vasculares medulares asociadas, se tratan en otro capítulo de esta monografía.

En las malformaciones venulares, mediante videomicroscopía se aprecian tres modelos de ectasia a nivel del plexo papilar, según se afecten los vasos verticales del plexo, los vasos profundos horizontales o ambos. Reconocer y diferenciar estos patrones es importante de cara a predecir la respuesta al tratamiento con

láser; así, el primer modelo responde mejor que los otros. Como más arriba se señala, la clasificación de las malformaciones venulares se hace en función del grado de ectasia, siendo los de grado I los que tienen los vasos más pequeños y los de grado IV los que son mayores. Con el paso del tiempo una misma lesión puede ir cambiando de grado en esta clasificación.



Figura 2. Mancha en vino de Oporto delimitada a hemifacias izquierda, sin afectación ocular.

Malformaciones linfáticas

Clásicamente, han recibido diferentes nombres: linfangioma, higroma quístico, linfangioma circunscrito y linfangiomatosis⁴⁸. Como el resto de las malformaciones vasculares, las linfáticas siempre son congénitas, aunque sólo el 65-75% son diagnosticadas en el nacimiento, alcanzando el 80-90% al final del segundo año de vida⁴⁹. En ocasiones puede hacerse un diagnóstico prenatal de grandes lesiones quísticas mediante estudio ecográfico al final del primer trimestre. La localización más frecuente es la cabeza y sobre todo el cuello (90%)⁵⁰, propugnando algunos la complejidad del sistema linfático cervical para explicar esta elevada presentación⁵¹. Otras localizaciones típicas son axila, tórax, mediastino, retroperitoneo, nalgas y región anogenital. El aspecto clínico es variable en función del tamaño, profundi-

dad y localización de la lesión, siendo frecuente la presencia de múltiples vesículas traslúcidas, de contenido viscoso a nivel cutáneo o mucoso, cuyo aspecto muchos autores han asemejado a los "huevos de rana" (Fig. 3). La piel circundante es normal, a veces con una tonalidad azulada. Estas lesiones superficiales están conectadas a cisternas linfáticas, más profundas a nivel subcutáneo o submucoso. En función de la profundidad, las malformaciones se dividen en variante microquística o difusa, también conocida como linfangioma, caracterizada por bordes mal definidos y edema masivo generalizado; y variante macroquística o localizada, compuesta por quistes multitabicados. En general, las lesiones mucosas –que afectan al suelo de la boca, las mucosas yugales y la lengua– son del primer tipo y resultan difíciles de erradicar con cirugía, mientras que las lesiones cervicales, las más frecuentes, también conocidas como higromas quísticos, son macroquísticas y más fáciles, al menos en teoría, de extirpar quirúrgicamente. Estas últimas se presentan como masas indoloras, de consistencia gomosa, no pulsátiles y generalmente recubiertas por piel de color normal.

Es frecuente que las lesiones leves permanezcan más tiempo silentes, y se exacerben coincidiendo con un traumatismo accidental o terapéutico (quirúrgico), una hemorragia intralesional, una infección o algún cambio hormonal⁵². Por extensión, las lesiones cervicales pueden comprimir



Figura 3. Malformación linfática difusa en labio inferior.

la faringe y cuando hay afectación mediastínica también la tráquea. Las cercanas a la órbita pueden producir proptosis. El crecimiento brusco de una malformación linfática cervical puede ser una emergencia al comprometer la vía aérea, asociando en ocasiones distrés respiratorio. Algunas series reportan episodios de sepsis hasta en un 16% de las lesiones cervicales⁵³, posiblemente desencadenada por la flora bacteriana oral³. La hemorragia espontánea se produce hasta en el 8% de los casos. Se ha descrito hipertrofia esquelética en el 83% de los afectados con distorsión en el 33% de ellos⁵⁴, lo cual no se explica como en otras malformaciones vasculares por un incremento en el aporte sanguíneo. Concretamente, la hipertrofia mandibular puede ocasionar prognatismo y mala oclusión. Las anomalías al nivel de los linfáticos torácicos, sobre todo del conducto torácico, pueden producir sintomatología pleural en forma de quilotorax. A nivel del tracto gastrointestinal pueden causar hipoalbuminemia debido a la pérdida proteica por enteropatía. Sobre una extremidad, las grandes malformaciones linfáticas con frecuencia producen dolor, inflamación y gigantismo a expensas de crecimiento de tejido músculo-esquelético. Las lesiones pélvicas pueden manifestarse por obstrucción urinaria, diarrea e infecciones recurrentes. Un síndrome denominado Gorhan-Stout, también conocido como "enfermedad ósea fantasma" es debido a una progresiva osteolisis inducida por una malformación linfática sobre tejidos blandos y esqueleto⁵⁵.

Se han descrito casos de regresión de las malformaciones vasculares linfáticas, teóricamente explicables por la aparición con el tiempo de un shunt linfático-venoso⁵⁶, por lo que algunos aconsejan retrasar el tratamiento^{3,51,52}. Aunque también es probable que muchas lesiones "involucionadas" correspondan erróneamente a hemangiomas subcutáneos que siguen su evolución natural.

Malformaciones venosas

Están formadas por vasos ectáticos, morfológica e histológicamente similares a las venas, todos ellos de bajo flujo sanguí-

neo. Como el resto de las malformaciones vasculares, las venosas también son progresivas, aumentando su tamaño con la edad y con factores no del todo bien conocidos como la resección quirúrgica parcial, los traumatismos y ciertos cambios hormonales³. Las malformaciones venosas se dividen en superficiales o profundas, localizadas, multicéntricas o difusas. La piel o mucosa que las cubre varía de color en función de la profundidad y el grado de ectasia de la lesión. Las más superficiales son de color morado, y las profundas más azuladas, verdosas o incluso imperceptibles. Con mucha frecuencia, además de la piel y tejido celular subcutáneo, hay infiltración muscular, esquelética y visceral. Se trata de lesiones blandas al tacto, a veces de aspecto nodular, que se vacían con la compresión (Fig. 4). En determinadas posiciones, la malformación se rellena de sangre, como por ejemplo las localizadas en cabeza y cuello tras realizar una maniobra de Valsalva, y en otras se vacía cuando se eleva la zona afecta por encima del nivel del corazón. No es raro en las lesiones muy ectásicas la presencia de pequeñas trombosis venosas que pueden sobreinfectarse y expandirse rápidamente con dolor e inflamación, y la presencia de flebolitos que son marcadores radiológicos de este tipo de malformaciones y aparecen a edades tempranas.

A nivel del polo cefálico, con frecuencia hay afectación mucosa lingual, paladar, labios y mucosas yugales, siendo habitual



Figura 4. Lesiones gomosas verde-azuladas, depresibles, localizadas a nivel de extremidad superior, correspondientes a una malformación venosa.

la infiltración de músculo, glándulas salivares e incluso de estructuras óseas. Concretamente, el compromiso mandibular o maxilar no es raro, tratándose de masas indoloras de lento crecimiento. Lo más llamativo es la separación dental, con el movimiento o caída precoz de alguna pieza con hemorragia intensa asociada. Radiológicamente, a nivel del hueso afecto se aprecia una imagen en panal de abejas⁵⁷. La hipertrofia de tejidos blandos y hueso perilesional es relativamente frecuente en lesiones de gran tamaño. Cuando afectan a la región periorbitaria o al cuello, el crecimiento puede ocasionar compromiso ocular y obstrucción de la vía aérea respectivamente. Con relativa frecuencia las malformaciones venosas afectan a los miembros, muchas veces con una extensión lineal y profunda mayor que la apariencia externa. Prácticamente siempre hay afectación muscular, y no es raro el compromiso articular y óseo. Cuando hay afectación de la rodilla es frecuente la gonalgia con limitación funcional y hematomas; y no es raro que la artropatía por hemosiderina acabe evolucionando en una artritis degenerativa. En una serie de 176 pacientes con malformaciones venosas que afectaban músculo esquelético, se apreció una doble incidencia en mujeres, siendo 2/3 diagnosticadas en el nacimiento y el resto en la infancia o adolescencia. La localización más frecuente fue cabeza, cuello y extremidades, y el dolor y la inflamación los síntomas principales. Las anomalías en el crecimiento, la deformación o la aparición de fracturas patológicas fueron muy raras, al igual que la exacerbación con cambios hormonales o el sangrado perilesional⁵⁸. En otra serie de 27 pacientes con malformaciones venosas extensas de miembros, presentaba afectación muscular el 100%, afectación articular (codo o rodilla) el 81% y alteraciones óseas (adelgazamiento, desmineralización o cambios líticos) el 63% de 19 pacientes estudiados⁵⁹. Otro grupo encuentra desmineralización ósea local en el 71% de los pacientes⁵⁴, que puede asociarse a fracturas patológicas.

Por otra parte, en este grupo de malformaciones venosas puras o en malformaciones mixtas veno-linfáticas extensas

(tipo síndrome de Klippel-Trenaunay, que más adelante se comenta), se han descrito trastornos de la coagulación. Concretamente una coagulación intravascular localizada, diferente de la coagulación intravascular diseminada del síndrome de Kasabach-Merrit. En la coagulación intravascular localizada se produce un consumo local de factores de la coagulación dentro de la malformación o secundario al estasis venoso, como consecuencia del cual se forman los microtrombos y los flebolitos. En estos pacientes el fibrinógeno suele estar bajo ($<0,5$ g/L), y el dímero-D elevado. La determinación basal de estos parámetros es útil de cara a la realización de un procedimiento terapéutico. También pueden darse situaciones como embarazo, cambios hormonales, retirada de las medias de compresión, traumatismos, cirugía y escleroterapia que empeoran el cuadro, predisponiendo a un posible tromboembolismo, por lo que debe iniciarse anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Asimismo, en estos pacientes, pueden encontrarse anomalías del sistema venoso profundo en el 47% de los casos, concretamente flebectasias (36%), aplasia o hipoplasia de troncos venosos (8%), aneurismas (8%) y avalvulia (7%)³⁹. Estos hallazgos obligan a realizar un estudio del sistema venoso profundo de la extremidad afecta, sobre todo siempre antes de realizar un procedimiento terapéutico por las posibles complicaciones que puedan derivarse.

Cuadros con entidad propia

Síndrome del nevus azul en tetina de goma^{60,61}. Se comenta con más detalle en otras páginas de esta monografía.

Malformación venosa cutáneo-mucosa familiar. Se trata también de un cuadro autosómico dominante en el que aparecen múltiples lesiones venosas de pequeño tamaño, que pueden afectar la piel y las mucosas⁶². Se ha descrito una mutación en el receptor TIE2 de varias familias con esta asociación⁴⁰.

Malformaciones venosas cerebrales (también denominadas "angiomas cavernosos"). Presentan un carácter familiar con el mismo patrón hereditario que las arterio-

res. Un subgrupo de estos pacientes tienen lesiones cutáneas capilares-venosas de aspecto hiperqueratósico⁶³, y con frecuencia pueden asociar una malformación venosa ocular. En algunas familias afectas se ha detectado una anomalía al nivel de 7q11-22⁶⁴.

Malformaciones arteriovenosas

Las malformaciones arteriovenosas hacen referencia a un grupo de malformaciones congénitas formadas por varios trayectos fistulosos que comunican arterias con venas. Mulliken y Young⁶ prefieren reservar el título de fistula arterio-venosa para la variante traumática adquirida, compuesta por una única fistula. El análisis histológico de malformaciones arteriovenosas en niños y recién nacidos revela que el *nidus* de la lesión está compuesto de capilares. Según la malformación va madurando, el grado de ectasia aumenta y el desarrollo de la dilatación venosa e hipertrofia arterial se hacen aparentes. Los esfínteres precapilares son los encargados de regular el flujo sanguíneo a través del *nidus*. Posiblemente, un defecto de la inervación autonómica o alguna deficiencia de neuroreceptores a ese nivel sea el origen de las malformaciones arteriovenosas. En función de si el defecto es total o parcial, variará la edad de presentación y la progresión en la evolución. Una malformación arteriovenosa proximal con un gran flujo sanguíneo puede aumentar el gasto cardíaco y originar un fallo cardíaco congestivo; por el contrario, si la malformación es distal hay una propensión a reducir el flujo y producir isquemia periférica (síndrome del robo).

La localización más frecuente de las malformaciones arteriovenosas es la intracraneal, afectándose luego por orden de frecuencia la cabeza, el cuello, los miembros, el tronco y las vísceras. El diagnóstico de estas lesiones, a pesar de ser congénitas, generalmente es tardío, a veces durante la 4^a-5^a década de la vida^{3,65}. Erróneamente pueden confundirse con un hemangioma o más con una mancha en vino de Oporto, pero las malformaciones arteriovenosas suelen ser máculas levemente abultadas, más calientes, y a veces

con latido palpable. También son frecuentes la ulceración, el dolor intenso, el sangrado intermitente y la hipertrofia ósea subyacente a la lesión. En niños con grandes malformaciones arteriovenosas puede producirse un fallo cardiaco congestivo⁶⁶, aunque lo normal es que el gasto cardiaco aumentado esté compensado durante años⁶⁷. Al contrario que las malformaciones venosas, estas lesiones no se vacían totalmente tras la compresión, se rellenan con rapidez, y son más firmes a la palpación (Fig. 5). Al igual que otras malformaciones su extirpación parcial, manipulación, traumatismo y cambios hormonales pueden favorecer su crecimiento.

La historia natural de una malformación arterio-venosa está documentada en el estadiaje clínico descrito por Schobinger, expuesto más arriba⁶⁸.



Figura 5. Malformación arteriovenosa afectando 4º y 5º dedos y cara palmar de la extremidad superior.

Malformaciones complejas o combinadas

Se trata de lesiones que casi siempre se asocian a sobrecrecimiento de tejido músculo-esquelético (Fig. 6). Nos vamos a centrar en las más importantes tras una división según el flujo sanguíneo sea bajo o alto.

De bajo flujo

Síndrome de Klippel-Trenaunay

Es un conocido epónimo para una malformación vascular venular, linfática y



Figura 6. Malformación vascular combinada de bajo flujo, con compromiso de espalda, glúteo y toda la extremidad inferior, que asocia una malformación venular, linfática y venosa.

venosa, asociada a hipertrofia esquelética y aumento de tejidos blandos de uno o más miembros^{3,69}. Se trata de lesiones de aparición esporádica presentes desde el nacimiento. La malformación venular o mancha en vino de Oporto suele ser múltiple, de bordes geográficos, afecta generalmente una extremidad inferior (95% de los casos) y con frecuencia se extiende a los glúteos y al tórax. La malformación venosa se manifiesta como venas laterales anómalas que son prominentes por incompetencia valvular y por la alteración frecuentemente asociada del sistema venoso profundo. Hay hiperplasia linfática en más del 50% de los pacientes, que se asocia a linfedema y a macroquistes linfáticos. El aumento del miembro afecto va haciéndose llamativo con la edad destacando un incremento de tejidos blandos y macrodactilia significativa a nivel del pie, y requerirá seguimiento y tratamiento específicos. En un pequeño porcentaje de pacientes la extremidad afecta es más corta o atrófica que la contralateral. La

principal complicación del síndrome de Klippel-Trenaunay es la tromboflebitis que ocurre en el 20-45% de los pacientes^{70,71} y ocasiona embolismos pulmonares en el 4-25% de los casos⁷². La extensión pélvica de la malformación aparece en algunos pacientes con afectación de extremidades inferiores y, aunque a veces es silente, puede manifestarse como hematuria, obstrucción vesical, diarrea y sobreinfección.

Síndrome de Proteus

Se trata de un cuadro caracterizado por la presencia de lesiones vasculares, esqueléticas y de tejidos blandos, de disposición asimétrica y extensión variable⁷³. Pueden observarse lesiones cutáneas lineales verrucosas, lipomas y lipomatosis, macrocefalia, miembros asimétricos con gigantismo parcial de mano, pie o ambos y un engrosamiento cerebriforme plantar característico que histológicamente corresponde a un colagenoma (Fig. 7). En una serie de 55 pacientes se apreció crecimiento corporal asimétrico y macrodactilia en el 98,2% de los casos⁷⁴. Las lesiones vasculares ocurren en el 69% de los pacientes y son, por orden de frecuencia, malformaciones venulares tipo mancha en vino de Oporto, malformaciones linfáticas (micro y macroquisticas) y malformaciones combinadas de bajo flujo tipo síndrome de Klippel-Trenaunay. Nunca se han descrito lesiones de alto flujo como las del síndrome de Parkes Weber.

Síndrome de Maffucci

Asocia lesiones vasculares (venosas, venulares y linfáticas) con exostosis y encondromas^{75,76}. Se trata con más detalle en otro capítulo de esta monografía.

De alto flujo

Síndrome de Parkes Weber

Se trata de una malformación venular arteriovenosa. Aparece en el nacimiento y afecta más al miembro inferior (77%) aunque en menor proporción que el síndrome de Klippel-Trenaunay. Se caracteriza por una mácula rosado-rojiza difusa de bordes geométricos que va aumentando de forma simétrica. Se diferencia del síndrome de Klippel-Trenaunay en que la lesión vascu-

lar es de alto flujo, tiene fistulas arteriovenosas, no suele presentar venas laterales anómalas, las malformaciones linfáticas son muy raras, la afectación músculo-esquelética es menor y ocurre en los brazos hasta en un 23% de los casos. También suele haber menos dismetría de la extremidad afecta que en el síndrome de Klippel-Trenaunay. En lugar de tromboflebitis y riesgo de embolismo pulmonar, la principal complicación en el síndrome de Parkes Weber es el aumento del gasto cardiaco que puede originar fallo cardiaco e isquemia cutánea^{3,77}.



Figura 7. Síndrome de Proteus, con malformación venular y venosa a nivel de ambas extremidades inferiores. Obsérvese la hipertrofia del segundo dedo de pies.

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.

2. MULLIKEN JB. Vascular malformations of the head and neck. Mulliken JB, Young AE (eds): *Vascular birthmarks: Hemangiomas and vascular malformations*. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
3. BELOV S. Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990; 9: 141-146.
4. *Vascular Malformations*. Edit. St. Belov DA, Loose J, Weber. Einhorn Presse Verlag. *Periodica Angiologica* 1989; 16: 25-27.
5. 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.
6. WANER M, SUEN JY (eds) *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck*. New York: Wiley-Liss, 1999.
7. PUIG S, AREF H, CHIGOT V, BONIN B, BRUNELLE F. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 99-103.
8. KOHOUT MP, HANSEN M, PRIBAZ JJ, MULLIKEN JB. Arteriovenous malformation of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1988; 102: 643-654.
9. BURTON BK, SCHULZ CJ, ANGLE B, BURD LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995; 15: 209-214.
10. HIDANO A, NAKAJIMA S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol* 1972; 87: 138-144.
11. CHEUNG DSM, WARMAN ML, MULLIKEN JB. Hemangioma in twins. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 269-274.
12. WALTER JW, BLEI F, ANDERSON JL, ORLOW SJ, SPEER MC, MARCHUK DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet* 1999; 82: 77-83.
13. WANER M, NORTH PE, SCHERER KA, FRIEDEN IJ, WANER A, MIHM MC JR. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139: 869-875.
14. BOWERS RE, GRAHAM EA, TOMLINSON KM. The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960; 82: 667-670.
15. FINN MC, GLOWACKI J, MULLIKEN JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 894-900.
16. BOON LM, ENJOLRAS O, MULLIKEN JB. Congenital hemangiomas: evidence for accelerated involution. *J Pediatr* 1996; 128: 329-335.
17. ENJOLRAS O, MULLIKEN JB, BOON LM, WASSEF M, KOZAKEWICH HP, BURROWS PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1647-1654.
18. NORTH P, WANER M, MIZERACKI A, MIHM MC JR. GLUT-1: a newly discovered immunohistochemical marker in juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 11-22.
19. MULLIKEN JB, BURROWS PE. *Vascular malformations*. En: Goldwyn RM, Cohen MN, editors. *The unfavorable result in plastic surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 271-287.
20. ZUCKERBERG LR, NICKOLOFF BJ, WEISS SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 321-328.
21. TSANG WYW, CHAN JKC. Kaposi-like hemangioendothelioma. A distinctive vascular neoplasm of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 982-989.
22. WILSON JONES E. Malignant vascular tumors. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1: 287-312.
23. ALESSI E, BERTANI E, SALA F. Acquired tufted angioma. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 426-429.
24. BERNSTEIN EF, KANTOR G, HOWE N, SAVIT RM, KOBLENZER P, UITTO J. Tufted angioma of the thigh. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 307-311.
25. SATOMI I, TANAKA Y, MURATA J, FUJISAWA R. A case of angioblastoma (Nakagawa). *Rinsho Dermatol (Tokyo)* 1981; 23: 703-709.
26. HEBEDA CL, SCHEFFER E, STARINK TM. Tufted angioma of late onset. *Histopathology* 1993; 23: 191-193.
27. NAKAGAWA K. Case report of angioblastoma of the skin. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1949; 59: 92-94.
28. WEISS SW, ENZINGER FM. Spindle cell hemangioendothelioma: a low grade angiosarcoma resembling cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 521-530.
29. PERKINS P, WEISS SW. Spindle-cell hemangioendothelioma, an analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1196-1204.
30. SCOTT GA, ROSAI J. Spindle cell hemangioendothelioma: report of seven additional cases of a recently described neoplasm. *Am J Dermatopathol* 1988; 10: 281-288.

31. FLETCHER CDM, BEHAM A, SCHMID C. Spindle cell haemangioendothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study indicative of a non-neoplastic lesion. *Histopathology* 1991; 18: 291-301.
32. ENZINGER FM, SMITH BH. Hemangiopericytoma: an analysis of 106 cases. *Hum Pathol* 1976; 7: 61-82.
33. MENTZEL T, CALONJE E, NASCIMENTO AG, FLETCHER CD. Infantile hemangiopericytoma versus infantile myofibromatosis: study of a series suggesting a continuous spectrum of infantile myofibroblastic lesions. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 922-930.
34. BRINDLEY GV. Glomus tumor of the mediastinum. *J Thorac Surg* 1949; 18: 417-420.
35. TSUNEYOSHI M, ENJOJI M. Glomus tumor: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Cancer* 1982; 50: 1601-1607.
36. STOUT AP. Tumors of the neuromyoarterial glomus. *Am J Cancer* 1935; 24: 255-272.
37. PEPPER MC, LAUBENHEINER R, CRIPPS DJ. Multiple glomus tumors. *J Cutan Pathol* 1977; 4: 244-257.
38. SAKO Y, VARCO RL. Arteriovenous fistula: results of management of congenital and acquired forms, blood flow measurements, and observations on proximal arterial degeneration. *Surgery* 1970; 67: 40-61.
39. EIFERT S, VILLAVICENCIO JL, KAO TC, TAUTE BM, RICH NM. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg* 2000; 31: 462-471.
40. VIKKULA M, BOON L, CARRAWAY KL 3RD, CALVERT JT, DIAMONTI AJ, GOUNNEROV B et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996; 87: 1181-1190.
41. SATO T, TOZAWA Y, DEUTSCH U, WOLBURG-BUCHHOLZ K, FUJIWARA Y et al. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessels formation. *Nature* 1995; 376: 70-74.
42. SMOLLER BR, ROSEN S. Port-wine stains: a disease of altered neural modulation of blood vessels. *Arch Dermatol* 1986; 122: 177-179.
43. RYDH M, MALM M, JERNBECK J, DALSGAARD C. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 419-422.
44. KOHOUT MP, HANSEN M, PRIBAZ JJ, MULLIKEN JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 643-654.
45. OSTER J, NIELSEN A. Nuchal naevi and interscapular telangiectasis. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 416-423.
46. ORTEN S, WANER M, FLOCK S, ROBERSON P, KINCANNON J. Port-wine stains: an assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1174-1179.
47. BARSKY SH, ROSEN S, GEER DE, NOE JM. The nature and evolution of port wine stains: a computer assisted study. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 154-157.
48. LEVINE C. Primary disorders of the lymphatic vessels. A unified concept. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 233-240.
49. GROSS RE. Cystic hygroma. En: *The surgery of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1953; p. 960-970.
50. WARD GE, HENDRICK JW, CHAMBERS RG. Cystic hygroma of the head and neck. *Surg Obstet Gynecol* 1950; 58: 41-47.
51. KENNEDY TL. Cystic hygroma-lymphoma: a rare, still unclear entity. *Laryngoscope* 1989; 99: 1-10.
52. BROOMHEAD IW. Cystic hygroma of the neck. *Br J Plast Surg* 1964; 17: 225-244.
53. NIHN TN, NIHN TX. Cystic hygroma in children: report of 126 cases. *J Pediatr Surg* 1974; 9: 191-195.
54. BOYD JB, MULLIKEN JB, KABAN LB, UPTON J, MURRAY JE. Skeletal changes associated with vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 1984; 76: 789-797.
55. GORHAM LW, STOUT AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone): its relations to hemangiomatosis. *J Bone Joint Surg* 1955; 37: 986-1004.
56. SABIN FR. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole. *Am J Anat* 1990; 9: 43-49.
57. SCHMIDT GH. Hemangioma in the zygoma. *Ann Plast Surg* 1982; 9: 330-332.
58. HEIN KD, MULLIKEN JB, KOZAKEWICH HP, UPTON J, BURROWS PE. Venous malformations of skeletal muscle. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1625-1635.
59. ENJOLRAS O, CIABRINI D, MAZOYER E, LAURIAN C, HERBRETEAN D. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb, a review of 27 cases. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 219-225.
60. ORANJE AP. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 304-310.

61. TYRELL RT, BAUMGARTNER BR, MONTEMAYOR KA. Blue rubber bled nevus syndrome: CT diagnosis of intussusception. *Am J Radiol* 1990; 154: 105-106.
62. BOON LM, MULLIKEN JB, VIKKULA M, WATKINS H, SEIDMAN J, OLSEN BR et al. Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1583-1587.
63. LABAUGE P, ENJOLRAS O, BONERANDI JJ, LABERGE S, DANDURAND M, JOUJOUX JM et al. An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann Neurol* 1999; 45: 250-254.
64. GIL-NAGEL A, DUBOVSKY J, WILCOX KJ, STEWART JM, ANDERSON VE, LEPPIK IE et al. Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15-cM interval on chromosome 7q. *Ann Neurol* 1996; 39: 311-314.
65. SAKO Y, VARCO R. Arteriovenous fistula: results of management of congenital and acquired forms, blood flow measurements, and observations on proximal arterial degeneration. *Surgery* 1970; 67: 40-61.
66. FLYE MW, JORDAN BP, SCHWARTZ MZ. Management of congenital arteriovenous malformations. *Surgery* 1983; 94: 740-744.
67. NATALI J, JUE-DENIS P, KIEFFER E, BENHAMOU M, TRICOT JF, MERLAND JJ et al. Arteriovenous fistulae of the internal iliac vessels. *J Cardiovasc Surg* 1984; 25: 165-172.
68. KOHOUT MP, HANSEN M, PRIBAZ JJ, MULLIKEN JB. Arteriovenous malformation of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1988; 102: 643-654.
69. JACOB AG, DRISCOLL DJ, SHAUGHNESSY WJ, STANSON AW, ELAY RP, GLOVICZKI P. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 28-36.
70. GLOVICZKI P, STANSON AW, STICKLER GB, JOHNSON CM, TOOMEY BJ, MELAND NB et al. Klippel-Trenaunay syndrome: the risks and benefits of vascular interventions. *Surgery* 1991; 110: 469-479.
71. SAMUEL M, SPITZ L. Klippel-Trenaunay syndrome: clinical features, complications and management in children. *Br J Surg* 1995; 82: 757-761.
72. BASKERVILLE PA, AKROYD JS, THOMAS ML, BROWSE NL. The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, radiological, and hemodynamic features and management. *Br J Surg* 1985; 72: 232-236.
73. WIEDEMANN HR, BURGIO GR, ALDENHOFF P, KUNZE J, KAUFMANN HJ, SCHIRG E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly of other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 5-12.
74. HOTAMISLIGIL GS. Proteus syndrome and hamartoses with overgrowth. *Dysmorphol Clin Genet* 1990; 4: 87-102.
75. COHEN MM JR, NERI G, WESBERG R. 2000. Overgrowth syndromes. New York: Oxford University Press.
76. PERKINS P, WEISS SW. Spindle cell hemangioendothelioma. An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1196-204.
77. COHEN MM JR. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas, and vascular malformations. *Am J Med Gen* 2002; 108: 265-274.

