



**CLASIFICACIÓN DE LESIONES VASCULARES BENIGNAS DE LA MUCOSA
BUCAL DE ACUERDO AL SISTEMA ESTABLECIDO POR LA SOCIEDAD
INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES
(ISSVA)**

**IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**

MAESTRA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL

P R E S E N T A

ANA ELIZABETH SÁNCHEZ BECERRA

COMITÉ TUTORIAL

Co- Directora: Dra. Velia Aydée Ramírez Amador

Co-Directora: Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra

Asesora: Mtra. Ana María Cano Valdez

Ciudad de México, junio de 2017

La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT y cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el registro 5020

El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad
Xochimilco aprobó la ICR que presentó:

ANA ELIZABETH SÁNCHEZ BECERRA

COMITÉ TUTORIAL

Co- Directora: Dra. Velia Aydée Ramírez Amador

Co-Directora: Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra

Asesora: Mtra. Ana María Cano Valdez

JURADO

Dra. María Esther Irigoyen Camacho (Presidenta)

Mtra. Martha Beatriz González Guevara (Secretaria)

Mtra. Lilly Esquivel Pedraza (Vocal)

Mtra. Itzel Castillejos García (Vocal)

AGRADECIMIENTOS

A los miembros de mi familia y amigos que me motivaron a lograrlo, quienes me acompañaron a la distancia expresando su entusiasmo y mostrando orgullo e interés por mí durante este tiempo

A quienes fueron mis profesores y guía antes de comenzar la maestría, por su apoyo incondicional para poder realizar este objetivo tan importante en mi vida

A mis profesores durante estos dos años, por compartir sus conocimientos y su apreciable colaboración en mi formación académica de una manera que no había experimentado

A mi comité tutorial y jurado, por su paciencia y comprensión

A mis compañeros de la maestría, quienes se convirtieron en amigos, algunos de ellos considerados como parte de mi familia, por todas las experiencias vividas dentro y fuera de la universidad

A los que están y a los que ya no están †. Todos ellos lo hicieron posible

ÍNDICE

Abreviaturas	5
Índice de cuadros	6
Índice de figuras	7
Resumen	8
1.Marco teórico	9
1.1 Características clínicas e histopatológicas de las lesiones vasculares bucales	9
1.1.1 Neoplasias vasculares	10
1.1.1.1 Hemangiomas	10
1.1.1.2 Hemangioma epitelioides	15
1.1.1.3 Hemangioma en penacho	16
1.1.2 Malformaciones vasculares	17
1.1.3 Lesiones reactivas	22
1.2 Tratamiento	26
1.3 Sistemas de clasificación	30
1.4 Sistema de clasificación ISSVA	31
2. Planteamiento del problema y justificación	33
3. Objetivos	35
3.1 Objetivo general	35
3.2 Objetivos específicos	35
4. Materiales y método	36
4.1 Diseño de estudio	36
4.2 Procedimiento de laboratorio	36
4.3 Variables	37
4.4 Análisis estadístico	37
4.5 Consideraciones bioéticas	38
5. Resultados	39
6. Discusión	49
7. Referencias	57
8. Anexos	68

Abreviaturas

FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
GLUT-1	Erythrocyte-type glucose transporter protein 1
HEPI	Hiperplasia endotelial papilar intravascular
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
KM	Síndrome de Kasabach-Meritt
LHUAM	Laboratorio de Histopatología de la UAM-Xochimilco
LV	Lesiones vasculares
LVBMB	Lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal
MV	Malformación vascular
NICH	Hemangioma congénito no involutivo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PHACE	Anomalías de la fosa posterior, arteriales, oculares, surco esternal y/o rafe supraumbilical
PICH	Hemangioma congénito parcialmente involutivo
RICH	Hemangioma congénito de rápida involución
TGF	Factor de crecimiento tisular
VEFG	Factor de crecimiento endotelial vascular

Índice de cuadros

	Pág.
Cuadro 1. Características clínicas en 143 pacientes con lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal del LHUAM.....	43
Cuadro 2. Características histopatológicas en 143 casos de lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal del LHUAM.....	44
Cuadro 3. Diagnóstico histopatológico previo y actual (ISSVA) de 143 lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal del LHUAM.....	45
Cuadro 4. Características clínicas de malformaciones y neoplasias vasculares benignas de la mucosa bucal.....	46
Cuadro 5. Características histopatológicas de malformaciones y neoplasias vasculares benignas de la mucosa bucal.....	47
Cuadro 6. Características histopatológicas de 14 lesiones vasculares reactivas de la mucosa bucal.....	48

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1. Hemangiomas proliferativo y en fase de involución.....	60
Figura 2. Hemangioma profundo.....	60
Figura 3. Hemangioma epitelioido.....	61
Figura 4. Malformación vascular de bajo flujo (malformación venosa).....	61
Figura 5. Malformación vascular de bajo flujo (malformación linfática).....	62
Figura 6. Malformación vascular de alto flujo (malformación arterial).....	62
Figura 7. Hiperplasia endotelial papilar intravascular.....	63
Figura 8. Lago venoso.....	63
Figura 9. Hemangioma involutivo.....	64
Figura 10. Hiperplasia endotelial papilar intravascular con lesión vascular.....	64
Figura 11. Malformaciones vasculares de bajo flujo.....	65
Figura 12. Patrones de disposición de hemangiomas (lobular y sólido).....	65
Figura 13. Proliferación en hemangiomas.....	66
Figura 14. Lago venoso.....	66
Figura 15. Hiperplasia endotelial papilar intravascular.....	67

Resumen

Introducción: Las lesiones vasculares (LV) de la región de cabeza y cuello representan el 60% de las LV del organismo, son alteraciones del endotelio que afectan capilares, venas, arterias y linfáticos, presentan características particulares en cuanto a su constitución, naturaleza, evolución y tratamiento. Sin embargo, hasta hoy el diagnóstico histopatológico no se basa en la clasificación ISSVA.

Objetivo: Describir la frecuencia y las características clínicas e histopatológicas de lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal, recibidas en el Laboratorio de Histopatología de la UAM-Xochimilco, de 1980 a julio de 2016, con el fin de clasificarlas de acuerdo al sistema ISSVA, e identificar las diferencias clínicas e histológicas de malformaciones y neoplasias benignas.

Material y Métodos: Estudio transversal, retrolectivo y comparativo, en el que se analizaron las características clínicas e histopatológicas de 143 lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal. Las muestras tisulares fueron procesadas y teñidas con hematoxilina y eosina, y se analizaron histopatológicamente de acuerdo con los criterios del sistema de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA, por sus siglas en inglés). El análisis estadístico se realizó mediante medidas de frecuencia y tendencia central, y para la asociación entre variables se utilizó la prueba de χ^2 , prueba exacta de Fisher y de U- Mann Whitney, estableciendo el valor de alfa igual a 0.05.

Resultados: De un total de 11,034 muestras histopatológicas recibidas en el LHUAM entre 1980 y 2016, 143 (1.4%) correspondieron a lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal. El 60.8% de ellas se presentó en mujeres, la mediana de edad de presentación en la población total fue de 33 (Q₁-Q₃ 18-52) años. Se encontraron diferencias en características clínicas e histopatológicas entre malformaciones vasculares (MV) y neoplasias benignas vasculares, la mediana de edad fue significativamente mayor en las MV (37 vs 19 años, $p=0.001$); el color rojo predominó en las neoplasias benignas (53.8%) y el violáceo en las MV (43.4%) ($p=0.013$); el tiempo de evolución resultó significativamente menor en las neoplasias comparado con las MV (1 vs 15 meses, $p=0.020$). Entre las diferencias histológicas se pueden mencionar la afección a tejido adyacente, donde las MV involucraron tejido muscular o glandular en 28.7% de los casos, mientras que las neoplasias afectaron tejido muscular solamente en 2 casos (7.1%) ($p=0.23$); la presencia de infiltrado inflamatorio fue un hallazgo común en las neoplasias (71.4%) en contraste con las MV que presentaron infiltrado inflamatorio en 45.5% de los casos ($p=0.019$).

Conclusiones: Este estudio resalta que existen diferencias entre neoplasias benignas y malformaciones de origen vascular, además de la importancia del empleo de clasificaciones actuales como el sistema ISSVA, que es una herramienta indispensable en el correcto diagnóstico y manejo terapéutico.

1. Antecedentes

Las lesiones vasculares benignas (LV) son anomalías del endotelio vascular que afectan capilares, venas, arterias y vasos linfáticos, con una prevalencia estimada del 1% al 4.5%. Ocurren predominantemente en la región de cabeza y cuello (60%) presentándose con frecuencia en la cavidad bucal (Greene, 2012; Sham y Sultana, 2012; Buckmiller y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006).

1.1 Características clínicas e histopatológicas de las lesiones vasculares bucales

Las LV se dividen en dos principales grupos: neoplasias y malformaciones; ambas entidades pueden ser similares clínica e histológicamente pero difieren en constitución, naturaleza, evolución y tratamiento. La principal diferencia es que una neoplasia se define como la formación de un tejido nuevo con crecimiento celular excesivo y desordenado, en este caso con proliferación endotelial activa; una malformación representa un defecto en la morfogénesis vascular (Wassef y cols., 2015; Richter y Friedman, 2012).

Las características clínicas como la temperatura local, el color y el tiempo de evolución de las LV son algunas características necesarias para establecer el diagnóstico (Ernemann y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006). Las características histopatológicas y tinciones de inmunohistoquímica son útiles para distinguir malformaciones vasculares de neoplasias verdaderas como el hemangioma, considerando la proliferación celular, el grado de atipia y el número de mitosis (Wassef y cols., 2015; Ernemann y cols., 2010; Marler y Mulliken, 2006). Entre los marcadores de inmunohistoquímica, la expresión de la proteína Ki-67 puede ser de utilidad para distinguir endotelio proliferativo del endotelio no proliferativo (Aldridge y cols., 2012; Ethunandan y Mellor, 2006), la proteína GLUT-1 (Erythrocyte-type glucose

transporter protein 1) se ha observado expresada en hemangioma juvenil y no hemangiomas congénitos o en malformaciones vasculares (Wassef y cols., 2015; Lowe y cols., 2011), y la proteína α -actina es de utilidad como marcador del musculo liso de las paredes vasculares (Aldridge y cols., 2012).

1.1.1 Neoplasias vasculares

Las neoplasias vasculares, al igual que algunas neoplasias de otras estirpes, se dividen en benignas, localmente agresivas o intermedias y malignas (ISSVA, 2014); como se mencionó anteriormente, afectan con mayor frecuencia la región de cabeza y cuello (60%) (Ernemann y cols., 2010).

1.1.1.1 Hemangiomas

El hemangioma es la neoplasia benigna de tejidos blandos más común de la infancia (2-3%) (Mulligan y cols., 2014; Ernemann y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006), se desarrolla como resultado de la proliferación aberrante de células endoteliales y aunque su etiología es desconocida, se ha propuesto que en un ambiente rico en citocinas y estrógeno, las células endoteliales progenitoras (angioblastos de la placenta) pueden adquirir habilidad de duplicarse (Sham y Sultana, 2012; Buckmiller y cols., 2010; Marler y Mulliken, 2006).

La teoría de origen placentario se basa en las descripciones de North y colaboradores (2002), quienes describieron la histología y los marcadores moleculares placentarios (GLUT-1, antígeno Lewis Y, merosina y receptor II), que también se encuentran en hemangiomas infantiles (Buckmiller y cols., 2010). La teoría sugiere que las células progenitoras del feto surgen de una ruptura en la placenta durante la gestación o el nacimiento, lo que se respalda

al observar incremento en la incidencia de hemangioma infantil después de preeclampsia o alteraciones en la placenta (Sham y Sultana, 2012; Buckmiller y cols., 2010; Marler y Mulliken, 2006).

Si bien otros estudios han identificado células progenitoras en hemangiomas y en la sangre de los pacientes afectados sugiriendo que una mutación somática permite la duplicación clonal de las células endoteliales primitivas (Buckmiller y cols., 2010), la evidencia actual apoya la teoría de la vasculogénesis (formación de vasos sanguíneos primitivos a partir de angioblastos) más que de angiogénesis (crecimiento de vasos a partir de vasos preexistentes) (Lowe y cols., 2011).

Una baja proporción de los hemangiomas (<30%) se presentan desde el nacimiento, ya que la mayoría evolucionan de manera rápida durante los primeros 6 meses de vida, involucionando con el crecimiento del individuo (Sham y Sultana, 2012; Ernemann y cols., 2010), lo cual explica su baja prevalencia en adultos. Con base en su aparición, los hemangiomas se dividen en infantil y congénito (Buckmiller y cols., 2010). Generalmente los hemangiomas no infiltran tejidos adyacentes (músculo y glándulas), aunque pueden ser destructivos localmente, e incluso deformar el hueso adyacente (Wassef y cols., 2015).

Histológicamente ambos tipos de hemangiomas muestran proliferación celular endotelial activa (Fig.1A), cuyas características dependen del estadio de la lesión (Sham y Sultana, 2012; Ethunandan y Mellor, 2006). En algunas ocasiones pueden presentarse mitosis y atipia celular leve (Wassef y cols., 2015). Así, el hemangioma en fase proliferativa, de presentación única en la niñez (Aldridge y cols., 2012; Ernemann y cols., 2010; Ethunandan

y Mellor, 2006) es muy celular; si bien los vasos no son prominentes, las células endoteliales y pericitos se muestran muy activos, con actividad mitótica abundante, como resultado del aumento en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG); se observan abundantes mastocitos (Sham y Sultana, 2012; Ethunandan y Mellor, 2006; Marler y Mulliken, 2005). En contraste, el hemangioma en fase involutiva presenta renovación celular controlada, por lo que las células endoteliales son planas, y se encuentran rodeando vasos prominentes llenos de eritrocitos; se observan algunos mastocitos. La lesión eventualmente se reemplaza por tejido fibroadiposo (Fig.1B) (Wassef y cols., 2015; Buckmiller y cols., 2010).

Hemangioma infantil. Esta neoplasia representa el 70% de todos los hemangiomas, es la neoplasia benigna más común de la infancia, con una frecuencia que va del 4 al 10%, afecta principalmente al sexo femenino y bebés prematuros o con bajo peso al nacer (Buckmiller y cols., 2010; Ernemann y cols., 2010). Las lesiones aparecen en las primeras semanas de vida como una mácula bien delimitada, de color rosáceo, que durante la fase de proliferación se expande verticalmente, adquiriendo una superficie lobulada color rojo brillante, frecuentemente sangrante, con crecimiento progresivo de los 9 a 12 meses de edad. Posteriormente comienzan a involucionar de manera gradual, cambiando su color de rojo claro a rojo grisáceo (Marler y Mulliken, 2006; Marler y Mulliken, 2005), cerca del 70% de los hemangiomas infantiles involucionan por completo antes de los 7 años de edad (Buckmiller y cols., 2010; Ernemann y cols., 2010).

De acuerdo con su número, distribución y localización, los hemangiomas infantiles se subclasifican en focal (unilocular, de crecimiento controlado), multifocal y de segmento

(Buckmiller y cols., 2010). Los hemangiomas de presentación multifocal son numerosos hemangiomas de tamaño pequeño, distribuidos a lo largo de líneas de fusión embriológica, afectando principalmente piel, hígado y tracto gastrointestinal; la porción visible de la lesión puede representar la porción superficial de un componente subcutáneo amplio (Buckmiller y cols., 2010). Los hemangiomas de segmento afectan múltiples subunidades cervicofaciales contiguas y tienen una extensión variable, afectando la región de cabeza y cuello, siguiendo la distribución del nervio trigémino. Pueden extenderse hacia tejidos profundos, especialmente a la parótida. Estos pacientes deben ser evaluados para descartar el síndrome PHACE, constituido por anomalías de la fosa posterior del cráneo (malformaciones cerebrales, hipoplasia del cerebelo y otras), hemangiomas de segmento (en piel de cara, mucosa bucal), anomalías arteriales (coartación de la aorta), anomalías oculares (coloboma de iris, hipoplasia del nervio óptico), surco esternal y/o rafe supraumbilical (Lowe y cols., 2011)

El hemangioma infantil se subclasifica también de acuerdo a su profundidad en superficial, profundo y compuesto, dependiendo de su localización en la piel y/o hipodermis (Wassef y cols., 2015; Richter y Friedman, 2012). El hemangioma superficial afecta a la mucosa, se origina en la lámina propia superficial y se presenta como una mácula o tumor color rojo brillante; en contraste, el hemangioma profundo afecta la submucosa, se originan de la dermis reticular o tejido subcutáneo y se observa como una tumoración azul o en ocasiones, del mismo color de la mucosa adyacente (Ethunandan y Mellor, 2005). El hemangioma compuesto, tiene un componente superficial y profundo, afectando la mucosa y submucosa (Fig.2) (Ethunandan y Mellor, 2006). El hemangioma infantil posee marcadores inmunohistoquímicos únicos, como GLUT-1, FcyRII (Lewis Y antígeno, FC gama II

receptor) y merosina (también presente en células endoteliales de la placenta, de cerebro y retina) (Wassef y cols., 2015).

El diagnóstico de hemangioma infantil debe cuestionarse cuando se encuentra una lesión que se desarrolla dentro de músculo o en pacientes adultos, ya que esa presentación es más común para las malformaciones que para las neoplasias vasculares (Buckmiller y cols., 2010; Wassef y cols., 2015).

Hemangioma congénito. Son menos frecuentes que los infantiles representando tan solo el 30% de todos los hemangiomas (Sham y Sultana, 2012; Ernemann y cols., 2010), sin embargo, se sabe que están presentes y completamente desarrollados al nacimiento. Se presentan como tumoraciones de color rosa a azul o violeta, con superficie telangiectásica, que en ocasiones puede estar ulcerada (Sham y Sultana, 2012). De acuerdo con su comportamiento clínico, se han descrito tres tipos de hemangioma congénito (Mulligan y cols., 2014): el hemangioma congénito de involución rápida (RICH), que comienza a desaparecer antes del primer año de edad, y se asocian a trombocitopenia transitoria y coagulopatía; el hemangioma congénito de involución parcial (PICH), que evoluciona a partir de un RICH y adquiere las características del hemangioma no involutivo (NICH), que no presenta signos de involución en un periodo de 4 a 6 meses, permaneciendo estable y sin involución (Mulligan y cols., 2014).

Histológicamente, los hemangiomas congénitos se componen de lóbulos capilares, las células endoteliales no expresan GLUT-1 y se asocian a venas extralobulares de mayor tamaño (Goel y cols., 2015; Mahady y cols., 2015; Wassef y cols., 2015; Richter y

Friedman, 2012). Aunque se siguen utilizando los términos ‘hemangioma capilar’ y ‘hemangioma cavernoso’, actualmente es más apropiado describir esas lesiones de acuerdo a la profundidad en la que se encuentran (hemangioma superficial, profundo y compuesto) (Ethunandan y Mellor, 2006). El “hemangioma capilar” y el “hemangioma de fresa” son términos erróneos que se eliminaron de la nomenclatura actual debido a que son descriptivos de la apariencia clínica y que se sabe actualmente que representan hemangiomas superficiales, los cuales se desarrollan en la lámina propia superficial (o dermis papilar en piel) (Ernemann y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006). De manera similar, el hemangioma cavernoso corresponde al hemangioma profundo, y el anteriormente llamado hemangioma capilar-cavernoso actualmente se describe como hemangioma compuesto (Sham y Sultana, 2012; Ernemann y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006).

1.1.1.2 Hemangioma epitelioides

Inicialmente llamado hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, ocurre durante la edad adulta (20 a 40 años) y afecta con mayor frecuencia a mujeres, 10% reportan trauma previo. La mayoría se localizan de manera superficial en cabeza y cuello, y pueden detectarse con facilidad como placas pruriginosas que suelen ser múltiples. Los pacientes afectados pueden presentar agrandamiento de ganglio linfático regional y eosinofilia de sangre periférica.

Histológicamente consiste en lóbulos de vasos capilares bien formados, dispuestos alrededor de un vaso central grande. En su mayoría los capilares son canales multicelulares con lumen perceptible. La característica principal son las células endoteliales epitelioides que sobresalen hacia la luz vascular como lápidas (Fig.3). Las células endoteliales epitelioides tienen núcleos redondos o lobulados y citoplasma abundante. Típicamente se asocian a un

componente inflamatorio abundante, donde predominan particularmente los eosinófilos, aunque también pueden observarse mastocitos, células plasmáticas y linfocitos, en ocasiones formando centros germinales. (Aldridge y cols., 2012)

1.1.1.3 Hemangioma en penacho

Es un tumor adquirido, de naturaleza benigna pero localmente agresivo. (Wassef y cols., 2015; Aldridge y cols., 2012) Inicialmente fue llamado angioblastoma por Nakagawa, posteriormente Jones y Orkin definieron al hemangioma en penacho basándose en sus características microscópicas. (Dutra y cols., 2014; Jones y Orkin, 1989; Nakagawa, 1949) Aunque actualmente se discute si representa una verdadera neoplasia o un proceso reactivo, en la clasificación ISSVA se considera dentro del grupo de neoplasias benignas. Algunos autores lo asocian a estímulos endocrinos durante la pubertad; sin embargo, la mayoría de los casos reportados se presentan en niños, sin predilección por sexo. (Dutra y cols., 2014) Mientras que la mayoría son esporádicos, algunos muestran predisposición familiar sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante. (Sabharwal y cols., 2013) Su localización en mucosa es extremadamente rara, el primer caso documentado fue en el año 2000. (Kleinegger y cols., 2000) Se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, aunque se ha reportado en pacientes adultos entre la tercera y sexta década de la vida, afectando comúnmente a hombres en una proporción de 2:1 y su localización más frecuente es en labio (Dutra y cols., 2014).

Clínicamente se observa como una placa maculopapular color rojo de bordes mal definidos. Se caracteriza por presentar un crecimiento lento y asintomático. No se ha reportado

potencial maligno de esta lesión; sin embargo, puede ser fácilmente confundido con sarcoma de Kaposi o angiosarcoma. (Mahady y cols., 2015)

Algunos autores los dividen en solitarios y asociados al síndrome de Kasabach-Merrit (KM) que se describe como una severa coagulopatía, debida a un consumo masivo de plaquetas dentro de la lesión causando una importante trombocitopenia. (Mahady y cols., 2015; Mulligan y cols., 2014) Los angiomas en penacho asociados al síndrome KM son indurados y dolorosos. (Sabharwal y cols., 2013)

Histológicamente se observa una proliferación vascular formando múltiples lóbulos de forma irregular y de gran tamaño (apariencia de balas de cañón) que están constituidos por células poligonales, fusiformes y algunas células endoteliales. Los lóbulos se encuentran separados por septos de tejido conectivo fibroso y puede simular un angioendotelioma kaposiforme, el cual incluye estructuras glomeruloides y una red linfática. En ocasiones se ha considerado que el hemangioma en penacho y el hemangioendotelioma kaposiforme representan espectros de la misma lesión, debido a que comparten características histológicas y de inmunohistoquímica similares. (Dutra y cols., 2014; Sabharwal y cols., 2013)

1.1.2 Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares (MV) son redes de vasos irregulares causadas por alteraciones en la morfogénesis vascular. Surgen como una falla en la regresión de los canales arteriovenosos en el plexo primitivo, esas comunicaciones arteriovenosas primitivas persisten y expanden como resultado de incremento del flujo sanguíneo y dilatación de las venas y arterias adyacentes. (Goel y cols., 2015) Siempre se encuentran presentes al

nacimiento, aunque algunas no son aparentes en ese momento, su crecimiento es lento y proporcional al crecimiento del niño y no proliferan ni involucionan, usualmente infiltran y destruyen tejidos adyacentes. Algunos factores como trauma, infecciones, y cambios endócrinos (pubertad y embarazo) pueden causar un crecimiento acelerado de dichas lesiones. A diferencia de los hemangiomas, las lesiones vasculares se asocian a anomalías esqueléticas en más de 35% de los casos. (Wassef y cols., 2015; Aldridge y cols., 2012; Ernemann y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006)

Histológicamente están constituidas por endotelio maduro con agrandamiento progresivo aberrante de los vasos. Presentan canales vasculares que recuerdan al vaso de origen (venoso, linfático, arterial o mixto) con una capa simple de endotelio sin signos de proliferación, figuras mitóticas o atipia. (Aldridge y cols., 2012; Ernemann y cols., 2010) Se clasifican de acuerdo al tipo de vasos del que están constituidos: capilar, venoso, linfático, arterial y combinadas, y a su dinámica vascular dividiéndose en lesiones de bajo y alto flujo. (Wassef y cols., 2015; Aldridge y cols., 2012; Buckmiller y cols., 2010; Ernemann y cols., 2010)

Las malformaciones vasculares de bajo flujo son: capilar, linfática y venosa, mientras que en el grupo de las malformaciones de alto flujo se incluyen las arteriales y arteriovenosas. (Aldridge y cols., 2012) Se gradifican de acuerdo a la ectasia del vaso (I-IV) la cual se incrementa con la edad y las características clínicas dependen de la profundidad y tamaño de la lesión. (Ethunandan y Mellor, 2006)

Malformaciones capilares. Están constituidas por vénulas postcapilares localizadas en la dermis papilar y dermis reticular y tienen una incidencia de 3 por cada 1000 recién nacidos (Mulligan y cols., 2014). Se piensa que resultan de una modulación neural alterada del plexo papilar. Inicialmente se presentan como máculas color rosa que con el tiempo pueden engrosarse y tornarse más oscuras, dando una apariencia de empedrado (Mulligan y cols., 2014; Ethunandan y Mellor, 2006). La forma más común de malformación capilar, son las telangiectasias, las cuales pueden asociarse a síndromes como Sturge-Weber, Klippel-Trenaunay, Parkes-Weber y síndrome de Proteus. (Mulligan y cols., 2014; Ernemann y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006) Previamente se les llamaba hemangioma capilar. (Ethunandan y Mellor, 2006)

Malformaciones venosas. Son anomalías compuestas de venas ectásicas (Fig.4) causadas por un error en la vasculogénesis, donde el receptor TIE2 (receptor de angiopoyetina) es un componente importante al igual que otros factores de crecimiento vascular, como el factor de crecimiento tisular beta (TGFbeta) y factor de crecimiento fibroblástico beta (FGFbeta). Esto puede representar evidencia de un componente proliferativo, opuesto a la teoría aceptada de crecimiento hipertrófico, pero se requiere más investigación. También se han identificado receptores de estrógenos en malformaciones venosas, lo que puede explicar la propensión de crecimiento rápido durante cambios hormonales. (Buckmiller y cols., 2010) Representan el 44-64% de todas las malformaciones vasculares y tienen una incidencia de 1 en 10, 000. (Mulligan y cols., 2014; Buckmiller y cols., 2010) Clínicamente se observan como máculas o aumentos de volumen de color variable; de acuerdo a la profundidad en la que se encuentren, pueden ser desde un color similar a la mucosa hasta color violeta. Usualmente son suaves a la palpación, lo que los distingue de las malformaciones linfáticas,

aumentan su tamaño cuando incrementa la presión venosa, particularmente por la mañana, debido a la estasis vascular durante la noche, sin incremento en la temperatura local. Generalmente son asintomáticas, aunque puede haber dolor y tumefacción asociados a trauma. (Mahady y cols., 2015; Buckmiller y cols., 2010; Ernemann y cols., 2010)

En ocasiones son completamente intraóseas y la mandíbula es el sitio de presentación más común, pueden deformar el esqueleto y estructuras dentales. Se piensa que las lesiones descritas como hemangiomas intraóseos son en realidad malformaciones venosas, ya que nunca se ha probado que un hemangioma se pueda desarrollar de manera primaria dentro del tejido óseo, basándose en evidencia clínica, histopatológica o métodos de imagen (angiografía). (Aldridge y cols., 2012; Hassanein y cols., 2011) La imagen radiográfica de las malformaciones vasculares intraóseas varía y no es patognomónica, aproximadamente la mitad de ellas son multiloculares, mientras que las demás pueden dar una apariencia en rayos de sol. (Aldridge y cols., 2012) El método diagnóstico de elección es la resonancia magnética, la cual es de utilidad para evaluar la extensión de la lesión y por lo tanto la elección del tratamiento. (Buckmuller y cols. 2010) Histológicamente se caracterizan por una colección anormal de venas, las cuales no presentan actividad mitótica demostrable en las células endoteliales o pericitos y la falta de una capa uniforme de músculo liso. Frecuentemente se asocian a la formación flebolitos en la lesión, debido al bajo flujo vascular. (Aldridge y cols., 2012; Buckmiller y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006)

Malformaciones linfáticas. Son malformaciones de vasos linfáticos ectásicos que forman espacios quísticos rodeados por células endoteliales maduras (Fig.5). Su etiología exacta aún no se conoce, pero se han investigado algunos factores de crecimiento linfático como

receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR-3) y factor de transcripción Prox-1, que pueden estar asociados a la separación de vasos linfáticos de los sanguíneos durante el desarrollo, aunque no se sabe claramente como participan. Clínicamente se suelen observar vesículas que representan pequeños quistes exofíticos. A la palpación se sienten llenas de fluido y no son compresibles. Se presentan de manera focal, multifocal o difusa. Son de crecimiento lento, pero pueden crecer rápidamente cuando se infectan o por cambios hormonales (pubertad). Pueden ocasionar deformaciones, dolor, obstrucción de la vía aérea, disfagia y dificultad para hablar. (Richter y Friedman, 2012; Buckmiller y cols., 2010) Se pueden distinguir dos tipos morfológicos: microquístico (localización superficial, menor de 2cm) y macroquístico (localización profunda, igual o mayor a 2cm). Esos dos tipos pueden combinarse y conformar lesiones en región craneofacial, cuello, tórax y extremidades. (Ernemann y cols., 2010)

Malformaciones arteriovenosas. Consisten en nidos de lechos capilares con pequeñas pero numerosas derivaciones arteriovenosas, por donde circula sangre directamente del sistema arterial, dando como resultado una anomalía vascular de alto flujo (Fig.6). Es difícil mantener la hipótesis de un origen congénito, debido a que la mayoría de casos reportados se evidencian clínicamente de la segunda a la quinta década de la vida. Actualmente no se conoce su causa; sin embargo, algunos autores han identificado una historia de trauma en pacientes que desarrollaron malformaciones arteriovenosas. Se piensa que esos pacientes tuvieron algún trauma menor que causó una fístula arteriovenosa y posteriormente progresó a una malformación arteriovenosa. Clínicamente, las localizaciones comunes son mucosa yugal, labios, lengua y mandíbula. Frecuentemente son profundas, pero aquellas cerca de la superficie pueden producir pulsaciones. A la palpación son tibias y más firmes que las

malformaciones venosas y no se vacían fácilmente cuando se comprimen. (Ethunandan y Mellor, 2006) Crecen progresivamente con el paciente, aunque pueden tener un crecimiento agresivo durante periodos de cambios hormonales (pubertad, embarazo o uso de terapia hormonal), destruyen e infiltran tejidos adyacentes, incluso pueden poner en riesgo la vida del paciente si ocurre una hemorragia. Las malformaciones de flujo alto como las arteriovenosas, son las únicas que requieren diagnóstico imagenológico (angiografía), el cual es de ayuda para el plan de tratamiento, que dependerá de si es intra o extracraneal. (Ernemann y cols., 2010)

Histológicamente varían en presentación. En investigaciones recientes se observó la presencia de numerosas células madre que probablemente se diferencian para formar nuevos vasos y se demostró con inmunohistoquímica la presencia de receptores de progesterona en la mayoría de malformaciones arteriovenosas; interesantemente usando la misma técnica, no se identificaron receptores de estrógeno. También se han observado cambios moleculares similares a los encontrados en tumores malignos, esto contradice la afirmación de que las malformaciones arteriovenosas no son neoplasias (Buckmiller y cols., 2010).

1.1.3 Lesiones reactivas

Hiperplasia endotelial papilar intravascular (HEPI). También conocida como tumor de Masson, ya que fue Pierre Masson quien la describió por primera vez (Masson, 1923) con el nombre de hemangioendotelioma intravascular vegetante. Clearkin y Enzinger introdujeron el término usado actualmente y es más descriptivo. (Clearkin y Enzinger, 1976) Es una proliferación de células endoteliales, posterior a estasis vascular traumática, asociada a trombosis y depósitos de fibrina que permiten la obliteración de la luz vascular. Actualmente

se considera un proceso reactivo, ultraestructuralmente es muy similar al tejido de granulación, lo que fortalece la teoría de que es un proceso reparativo. (Sarode y Sarode, 2015) También puede estar asociada a inflamación o estímulos mecánicos como irritación, lo que produce factores de crecimiento angiogénico. (Inoue y cols., 2011; Bologna y cols., 2010) Se han propuesto varias teorías sobre la patogénesis de la lesión, la primera teoría propuesta inicialmente por Masson (Masson, 1923), afirma que la proliferación endotelial es el fenómeno primario, mientras que el trombo se desarrolla de manera secundaria a la proliferación endotelial. En contraste, Clearkin y Enzinger sugirieron que las estructuras papilares aparecen después de la organización del trombo (Clearkin y Enzinger, 1976). Se han demostrado niveles elevados de factor de crecimiento fibroblástico (FGF) en HEPI comparados con los encontrados en un trombo simple. (Levere y cols. 1994) Se sugiere que su formación se desencadena por la liberación de FGF por los macrófagos que invadieron el sitio de trauma con proliferación de células endoteliales que producen más FGF, lo que por retroalimentación positiva genera una cascada de proliferación endotelial. Muchos autores consideran la hiperplasia endotelial papilar intravascular como una forma de trombo en organización con endotelización exuberante, la fragmentación del trombo puede resultar de las fuerzas de presión intravascular. (Sarode y Sarode, 2015)

Clínicamente se presenta como una neoformación pequeña, bien delimitada, asintomática y de crecimiento lento, de consistencia firme y generalmente de color rojo o azul, que puede dar la apariencia de hematoma, mucocelo, lago venoso o trombo. Su localización en boca es extremadamente rara, en la literatura se han reportado alrededor de 80 casos de HEPI, los cuales se presentaron por orden de frecuencia en labio inferior, lengua, mucosa yugal, labio superior. Aproximadamente el 7 % de los pacientes refieren trauma previo. En piel

constituyen el 2% de todas las lesiones vasculares cutáneas y subcutáneas. (Bologna y cols., 2010) Tiene una ligera predilección por el sexo femenino en una proporción de 1.3:1 y la edad de presentación va desde los 26 a 60 años. (Mahapatra y cols., 2015; Makos y Nikolaidou 2004)

Histológicamente consiste en una proliferación intravascular de numerosas proyecciones papilares constituidas por un centro de tejido conectivo fibrohialinizado poco celular con algunos capilares, rodeado por una capa simple o doble de células endoteliales las cuales son hipercromáticas sin atipia nuclear (Fig. 7). El proceso proliferativo se limita a la pared vascular. Generalmente se encuentra bien circunscrita o encapsulada. Existen tres tipos: a) primario o puro que se desarrolla dentro de un vaso sanguíneo, con frecuencia es una vena; b) secundario o mixto que se origina dentro de una malformación vascular preexistente; c) extravascular que se desarrolla a partir de un hematoma. (Sarode y Sarode, 2015; Bologna y cols., 2010) Muestra positividad para CD34, CD31, CD105, actina músculo liso, ferritina, colágeno tipo VIII y vimentina. Se ha observado expresión de Ki-67 en algunas células endoteliales de la HEPI, sugiriendo un proceso de proliferación lenta. (Al-Qahtani, 2016; Guledgud y cols., 2014; Inoue y cols., 2011)

Su apariencia histológica es muy importante ya que puede simular un angiosarcoma, pero a diferencia de este, no presenta mitosis abundantes, usualmente no se observa necrosis y no invade tejidos adyacentes. (Inoue y cols., 2011; Bologna y cols., 2010)

Lago venoso. También conocido como flebectasia (varicosidad), es una ectasia vascular adquirida, más que patología es un proceso fisiológico sin ningún riesgo para la salud. Su

patogenia es incierta, aunque se ha asociado a algunos factores como la exposición solar y envejecimiento. Clínicamente se presentan como pápulas de color variable dependiendo de su profundidad y grado de ectasia vascular, las más superficiales suelen ser de color violáceo mientras las profundas se pueden ver de color azul, son de consistencia suave a menos que estén asociadas a la formación de un trombo o flebolito, tienen un crecimiento lento y son asintomáticas, comúnmente solitarias y localizadas en áreas expuestas al sol, predominantemente en bermellón del labio inferior; dentro de la cavidad bucal, se han identificado en superficie ventral y bordes laterales de lengua, piso de boca y mucosa yugal. Su prevalencia aumenta con la edad, descritas principalmente en hombres mayores de 50 años. En la diascopía el color de la lesión se aclara, ya que la compresión causa el vaciamiento de la sangre contenida en el vaso, confirmando su origen vascular, aunque cuando se asocia a trombo la lesión no cambia de color con la diascopía, lo cual es importante en el diagnóstico diferencial clínico de melanoma. Otros diagnósticos diferenciales de origen vascular pueden ser sarcoma de Kaposi y síndrome de Bean que se pueden descartar con una historia clínica detallada. (Lazos y cols., 2015; Mangal y cols., 2014)

El lago venoso está constituido por una a tres vénulas dilatadas tortuosas, localizadas en la lámina propia superficial, las cuales se encuentran llenas de eritrocitos, rodeadas de una capa simple de células endoteliales planas y una pared delgada de escaso tejido conectivo con marcada elastosis senil o solar (Fig. 8), con frecuencia pueden asociarse a trombos, cuando esto ocurre, en la luz vascular se observan capas concéntricas de eritrocitos y plaquetas, llamadas líneas de Zahn. Los lagos venosos son negativos para GLUT-1.

1.2 Tratamiento

La clasificación correcta de las lesiones vasculares es la base para la selección del tratamiento. Cerca del 40 % de las neoplasias vasculares y casi todas las malformaciones vasculares requieren terapia. El momento y el tipo de intervención dependen de la historia natural, localización y extensión de cada lesión. En el caso de hemangiomas se toman en cuenta características como la fase en la que se encuentre, y el tipo de lesión residual. (Buckmiller y cols., 2010)

Para el hemangioma infantil se sugiere la vigilancia, esperando la involución de la lesión por sí misma. Algunos especialistas recomiendan la intervención temprana del hemangioma infantil, para evitar la secuela estética de la cicatriz o tejido residual fibroadiposo. (Mulligan y cols., 2014; Buckmiller y cols., 2010) Cuando se requiere su manejo, la primera línea de tratamiento es el propranolol, que actúa reduciendo la expresión de VEGF y de otros factores proangiogénicos, mientras induce la apoptosis de las células endoteliales (Mulligan y cols., 2014; Ernemann y cols., 2010)

La prednisona es el tratamiento de elección para hemangiomas solamente en la fase proliferativa. Para hemangiomas en fase de involución se recomienda el uso de láser de bromuro de cobre combinado con escisión quirúrgica. Los hemangiomas superficiales pueden ser tratados con láser. (Richter y Friedman, 2012; Buckmiller y cols., 2010; Ernemann y cols., 2010; Ethunandan y Mellor, 2006)

Aproximadamente 30% de los hemangiomas epitelioides recidivan pero no metastatizan, algunos involucionan espontáneamente, pero usualmente requieren escisión quirúrgica ya

que la crioterapia y los corticosteroides intralesionales no son útiles en este caso. Cerca del 80% de pacientes responden por lo menos parcialmente a radioterapia superficial. (Buckmiller y cols., 2010)

Los hemangiomas en penacho de localización bucal suelen ser de pequeño tamaño y pueden tratarse fácilmente con escisión quirúrgica. Se han reportado raros casos de regresión espontánea. Puede haber recurrencia si la lesión no se elimina de manera completa. (Dutra y cols., 2014; Sabharwal y cols., 2013)

El tratamiento para las malformaciones vasculares se basa principalmente en características de flujo y calibre vascular. En malformaciones capilares se toma en cuenta el volumen de la lesión, usando para aquellas muy superficiales el sistema de luz pulsada intensa, y para las más profundas, reducción quirúrgica. En el caso de malformaciones venosas la intervención temprana puede prevenir síntomas y disminuir la complejidad del manejo, al evitar que la lesión crezca sin control. (Mulligan y cols., 2014; Ernemann y cols., 2010) Existen varias opciones de tratamiento para las malformaciones venosas, la elección se basa en el tamaño y síntomas de la lesión. Pueden tratarse con láser (ND: YAG), escleroterapia, cirugía y compresas tibias e ibuprofeno para áreas de trombosis. La terapia láser puede usarse cada 3 meses, guiada con ultrasonido para evitar complicaciones como daño a tejido nervioso cercano. La escleroterapia se lleva a cabo por medio de inyecciones percutáneas de una sustancia (etanol -polidocanol- o sotradecol -tetradecil sulfato de sodio-) que induce inflamación y trombosis de la lesión para ocasionar fibrosis posterior que disminuye el tamaño o elimina la lesión. Durante la infiltración es importante que la sustancia esclerosante permanezca dentro de la lesión, sin llegar a la corriente vascular principal para

prevenir émbolos o colapso vascular. Las complicaciones de la escleroterapia son daño a la mucosa y tejido nervioso, así como infección y colapso vascular. (Buckmiller y cols., 2010; Ernemann y cols., 2010)

La terapia láser es útil para tratar malformaciones linfáticas de aspecto vesicular en la mucosa. Las lesiones microquísticas se tratan de manera exitosa con escleroterapia (etanol, sotradecol, doxiciclina, OK-432- picibanil y bleomicina) aunque se pueden presentar algunas complicaciones por el uso de estos medicamentos como neuropatía, mialgia, sepsis y shock. (Ernemann y cols., 2010) Las malformaciones linfáticas macroquísticas son más fáciles de tratar y tienen un mejor pronóstico en comparación con las malformaciones linfáticas microquísticas. La cirugía es más efectiva para tratar lesiones macroquísticas y focales. Además de la remoción completa de la malformación, el tratamiento quirúrgico es importante en la corrección de las secuelas. Se han reportado algunos casos de resolución espontánea después de 1 año de edad, solamente en lesiones de pequeño tamaño o macroquísticas y localizadas en la región cervical. Sin embargo, las malformaciones linfáticas tienden a recurrir muchos años después de su aparente eliminación. (Buckmiller y cols., 2010)

Para las malformaciones arteriovenosas se ha utilizado la embolización con diferentes sustancias, principalmente alcohol; desafortunadamente, este puede causar tumefacción importante, úlceras, parálisis y colapso cardiovascular. También se ha usado Onyx (copolímero de etileno-alcohol vinílico) como material embólico para malformaciones arteriovenosas extracraneales, cuya ventaja es la oclusión permanente del vaso, sus desventajas son que es muy costoso, puede ocasionar ulceración de la mucosa e

hiperpigmentación. La cirugía después de la embolización es una opción terapéutica indicada cuando la lesión es pequeña, focal y cuando se puede extraer por completo. En caso de lesiones grandes también se sugiere la cirugía y seguimiento del paciente con arteriogramas y embolización para cualquier malformación residual. La recurrencia de las malformaciones arteriovenosas es muy común, incluso dentro de las primeras semanas o algunos meses. (Buckmiller y cols., 2010)

Debido a su comportamiento benigno, la hiperplasia endotelial papilar intravascular se elimina por escisión local de la lesión. (Bologna y cols., 2010) También se ha reportado el uso de agentes esclerosantes (tetradecil sulfato de sodio) como tratamiento de lesiones extensas. Con márgenes libres su recurrencia es rara, tiene un pronóstico excelente y nunca se ha reportado transformación maligna o metástasis. (Sarode y Sarode, 2015; Guledgud y cols., 2013)

El lago venoso no requiere intervención debido a su naturaleza benigna, aunque se sugiere el tratamiento solo por razones cosméticas o en aquellas lesiones que se encuentran en zonas de constante trauma. Algunas modalidades descritas en la literatura son la crioterapia, electrocirugía, infiltración de corticosteroides y terapia láser. (Lazos y cols., 2015; Mangal y cols., 2014). Otra opción conservadora es la escleroterapia intralesional (polidocanol 1%, etanol, oleato de monoetanolamina), su mecanismo de acción se basa en la desnaturalización de proteínas, lo que induce al daño endotelial, formación de trombo, esclerosis, oclusión vascular inmediata, inflamación y fibrosis. Se puede recurrir a la escisión quirúrgica en lesiones que no resuelven por completo con técnicas conservadoras. El lago venoso generalmente tiene un pronóstico excelente. (Lazos y cols., 2015)

1.3 Sistemas de clasificación

Debido a las diferencias entre las lesiones vasculares, se ha propuesto una gran variedad de sistemas de clasificación adaptados por distintos subgrupos clínicos. (Kransdorf y cols., 2011)

El primer sistema de clasificación para lesiones vasculares fue propuesto por Mulliken y Glowacki en 1982, quienes se basaron en las características clínicas, comportamiento biológico y características histológicas, permitiendo la correlación clínica para predecir el curso de la enfermedad y opciones de tratamiento (Mulliken y Glowacki., 1982; Kransdorf y cols., 2011; Ethunandany Mellor, 2006). Posteriormente en 1993 y 1996 se propusieron sistemas de clasificación basados en la dinámica y flujo vascular (Jackson y cols., 1993; Kawanabe y cols., 1996), incluyendo hemangiomas, malformaciones vasculares y malformaciones linfáticas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó las lesiones vasculares (WHO classification of tumours- pathology and genetics of skin tumours, 2006; WHO histological classification of soft tissue tumours, 2013; Kransdorf y cols., 2011) considerando su localización anatómica. Dicha clasificación es una de las más utilizadas, pero tiene inconsistencias en la nomenclatura y clasificación de las lesiones vasculares debido a que usa la palabra 'hemangioma' indiscriminadamente para describir tumores o malformaciones, y se basa solamente en la localización anatómica, sin tomar en cuenta otras características de mayor importancia (características celulares, tipo de vaso por el que está compuesta) y no incluye algunas otras lesiones vasculares, haciendo más confusa la terminología. (Wassef y cols., 2015; Sham y Sultana., 2012; Hassanein y cols., 2011)

1.4 Sistema de clasificación ISSVA. La clasificación propuesta en 1982 por Mulliken y Glowacki se ha ido perfeccionando a lo largo de los años y fue aceptada oficialmente en 1996 por la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA, por sus siglas en inglés), con su última actualización en 2014, incluyendo la profundidad de la lesión y el flujo sanguíneo. Esta clasificación resolvió terminología confusa y actualmente es reconocida en todo el mundo. (Mahady y cols., 2015; Greene, 2012; Ernemann y cols., 2010)

El sistema ISSVA agrupa de manera ordenada las lesiones vasculares en dos grandes grupos: malformaciones vasculares y neoplasias vasculares. Basándose en su comportamiento divide a las neoplasias en benignas, intermedias y malignas. A las malformaciones vasculares la divide de acuerdo al tipo de vaso que predomine y a las características del flujo vascular. (Wassef y cols., 2015; Kransdorf y cols., 2011)

Esta clasificación emplea terminología correcta y actualizada. Una clave es el uso del sufijo griego “oma” que significa tumor; sin embargo, en la actualidad “oma” indica una lesión que se desarrolla por sobreregulación del crecimiento celular. Debido a esto, los términos “linfangioma” e “higroma quístico”, usados anteriormente para describir malformaciones linfáticas, se han abandonado. (Wassef y cols., 2015; Hassanein y cols., 2011; Lowe y cols., 2011)

Muchos estudios han demostrado la utilidad de la clasificación ISSVA. Entre ellos se puede mencionar un estudio retrospectivo, donde se incluyeron 70 niños, indicó errores diagnósticos en 69% de los casos por el uso inadecuado de terminología, empleando el

término ‘hemangioma’ para describir malformaciones vasculares (McFie y Jeffery S., 2008). En otro estudio (Hassanein y cols., 2011) se evaluaron 341 artículos publicados durante el año 2009 (hallados en la base de datos de PubMed), que contenían el término hemangioma en el título o en el resumen, para determinar si la lesión vascular fue identificada correctamente basándose en el sistema ISSVA. Se encontró que el término hemangioma fue usado de manera incorrecta en 71.3% de escritos estudiados. Además, observaron que los especialistas en el diagnóstico, los patólogos y radiólogos usan una nomenclatura incorrecta en los artículos (69 y 83 % respectivamente). Los términos incorrectos comúnmente usados fueron “hemangioma cavernoso” (usado para describir hemangioma infantil profundo o subcutáneo, o malformación venosa) y “hemangioma capilar” (para describir hemangioma infantil superficial o granuloma piógeno). Por otro lado, las especialidades que frecuentemente tratan lesiones vasculares (dermatología, otorrinolaringología, cirugía pediátrica y cirugía plástica), utilizaron con mayor frecuencia terminología correcta. El mismo estudio (Hassanein y cols., 2011) demostró que más pacientes con una lesión no nombrada recibieron tratamientos inapropiados, comparados con aquellos pacientes con lesiones nombradas dentro de la clasificación del sistema ISSVA. (Hassanein y cols., 2011)

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias clínicas e histopatológicas entre las malformaciones y las neoplasias benignas de la mucosa bucal, recibidas en el Laboratorio de Histopatología de la Universidad Autónoma Metropolitana- Xochimilco (LHUAM) en el periodo de enero de 1980 a mayo de 2016?

¿Es posible aplicar la clasificación ISSVA a las lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal?

2. Planteamiento del problema y justificación.

Si bien las lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal son entidades con origen distinto, en algunos de los casos el diagnóstico es complejo debido a la similitud en sus características clínicas e histopatológicas. La falta de uniformidad en los criterios diagnósticos y el uso de clasificaciones inadecuadas y que además son escasas para lesiones de la mucosa bucal, puede conducir a dificultades en el diagnóstico y terapéutica.

La caracterización clínica e histopatológica de las lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal considerando el sistema ISSVA, podría ser auxiliar en la categorización de aquellas lesiones que presenten características histológicas comunes, eliminando términos descriptivos innecesarios, y evitando fallas en el manejo terapéutico.

El presente estudio se propuso analizar y caracterizar histopatológicamente un grupo de lesiones vasculares benignas de mucosa bucal diagnosticadas antes de la introducción de la clasificación establecida por la ISSVA, con la finalidad de aportar información sobre sus

características histopatológicas y redefinirlas según este sistema, lo cual podría repercutir en estrategias terapéuticas óptimas para cada tipo de lesión.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Describir la frecuencia y las características clínicas e histopatológicas de las lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal, recibidas en el LHUAM, de enero de 1980 a julio de 2016, con el fin de clasificarlas de acuerdo al sistema ISSVA, e identificar las diferencias clínicas e histopatológicas entre malformaciones y neoplasias benignas.

3.2 Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de las lesiones vasculares benignas en el LHUAM, de enero de 1980 a mayo de 2016.
- Describir las características clínicas e histopatológicas de los casos de lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal.
- Utilizar el sistema de clasificación de las lesiones vasculares ISSVA para la reclasificación histopatológica de las lesiones vasculares de la mucosa bucal.
- Contrastar las características clínicas e histopatológicas y establecer las diferencias entre las malformaciones y neoplasias.

4. Materiales y método

4.1 Diseño del estudio

Estudio transversal, retrolectivo y comparativo, en el que se analizaron las lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal recibidas en el periodo de enero de 1980 a mayo de 2016, en el Laboratorio de Histopatología de la UAM-Xochimilco, a través de un muestreo consecutivo, no probabilístico.

Criterios de inclusión:

- Lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal provenientes del archivo del LHUAM en el periodo comprendido de enero de 1980 a mayo de 2016, con suficiente tejido para su análisis histopatológico, y ficha de identificación completa.

Criterios de eliminación:

- Casos diagnosticados como lesiones vasculares que al ser analizados correspondieron a otro diagnóstico histopatológico
- Muestras inadecuadas para el estudio histopatológico, que no contaran con suficiente tejido para realizar el diagnóstico y que no contaran con bloque de parafina.

4.2 Procedimientos de laboratorio

Se realizó una revisión del archivo del LHUAM y se seleccionaron las laminillas y bloques de tejido embebido en parafina correspondientes al diagnóstico de LV benigna. Se revisaron 143 laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, y se renombraron de acuerdo al sistema de clasificación ISSVA. Para aquellas muestras en el que el calibre vascular era dudoso, se solicitaron tinciones especiales de histoquímica (tricrómico de Masson) para confirmar o

descartar componente arterial. El diagnóstico histopatológico se corroboró mediante un análisis ciego realizado por una especialista experta en el reconocimiento de este tipo de lesiones (Dra. Ana María Cano Valdez), la concordancia interobservadores se evaluó mediante el índice de kappa con puntuación de 0.81.

En una ficha de recolección de datos se registraron las características clínicas (obtenidas de una fuente secundaria: solicitud de biopsia llenada por el referidor) como color, localización, consistencia, tiempo de evolución e impresión diagnóstica. Además, se registraron características histológicas como morfología celular, presencia de mitosis y proliferación endotelial, patrón de disposición en el caso de hemangiomas, tipo de vaso en el caso de malformaciones (linfáticas y de vasos sanguíneos).

4.3 Variables:

Dependiente: lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal (neoplasias benignas: hemangiomas, malformaciones vasculares y lesiones reactivas)

Independientes: características clínicas (edad, género, localización de la lesión, apariencia); características histopatológicas (morfología celular, disposición celular, tipo de vaso predominante, profundidad estromal). (Anexo 2)

4.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó con el programa estadístico SPSS v. 19. Las características demográficas, clínicas e histopatológicas se analizaron mediante medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión. Se obtuvieron porcentajes para las variables categóricas. La asociación entre variables categóricas se calculó mediante la prueba de X^2 o prueba exacta

de Fisher, según el caso; para las variables continuas se calculó a través de la prueba U-Mann Whitney, estableciendo el valor de $\alpha=0.05$.

4.5 Consideraciones bioéticas

En consideración del artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, expresa que este estudio puede clasificarse dentro del grupo de investigaciones sin riesgo, explicando que estos son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se les identifica ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta.

5. Resultados

De un total de 11,034 muestras histopatológicas del LHUAM (1980-2016), 153 (1.4%) correspondieron a lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal. Se eliminaron 10 casos debido al escaso material histológico con el que se contaba, por lo que la muestra final estuvo conformada por 143 casos.

Como se muestra en el Cuadro 1, 87 casos correspondieron a mujeres (60.8%), con una mediana de edad de 33 (Q₁-Q₃: 18-52) años (edad mínima: 1 año –máxima: 83). La presentación tumoral fue la más frecuente (84/97, 86.6%), siendo la lengua el sitio más afectado (44/132, 33.3%). Más de la mitad de las lesiones fueron reportadas con consistencia blanda (54.7%) y una gran proporción de ellas (82.8%) eran sésiles, con una mediana de tiempo de evolución de 7.5 meses. Respecto al diagnóstico clínico presuntivo con el que fueron enviadas para estudio histopatológico, 50% de los casos fueron clínicamente diagnosticados como lesión vascular (n=62).

Al realizar el análisis histopatológico de las muestras (Cuadro 2), en el 78.3% de ellas predominaron las células fusiformes, que se presentaron tanto en malformaciones vasculares como en hemangiomas involutivos (Fig.1B y 9).

Las lesiones se localizaron generalmente en lámina propia superficial y/o profunda (124, 86.7%) y la mitad de ellas presentaron infiltrado inflamatorio (49.7%). El infiltrado inflamatorio fue predominantemente de tipo linfocitario (59.2%), leve (47.9%) y dispuesto de manera difusa (61.9%). La proliferación endotelial (20.3%), y las mitosis (11.2%), características propias de las neoplasias, fueron hallazgos poco comunes (Fig.1A).

En el Cuadro 3 se contrasta el diagnóstico histopatológico anterior y posterior a la aplicación del sistema ISSVA. Antes de la introducción de esta clasificación, 78 de las 143 LVBMB (54.5%) fueron diagnosticadas como neoplasia vascular (hemangioma) y 35 (24.5%) como malformaciones vasculares, a 12 casos (8.4%) se les aplicó el término genérico de “lesión vascular”.

Utilizando la clasificación ISSVA, la mayor parte de los casos fueron reclasificados como malformación vascular (101/ 67.8%), y 28 (22.4%) como hemangiomas. Se identificaron nueve lesiones reactivas (6.3%), que correspondieron a siete lagos venosos (4.9%) y dos casos de hiperplasia endotelial papilar intravascular (1.4%). En cinco casos, se encontró la presencia simultánea de cuatro HEPIs + malformación vascular y un HEPI + hemangioma. (Fig. 10)

El Cuadro 4 contrasta las principales características demográficas y clínicas de las malformaciones vasculares y los hemangiomas reclasificados (sistema ISSVA). La mediana de edad de los casos de malformación vascular fue significativamente mayor que la encontrada en los pacientes con neoplasia benigna (37 vs. 19 años, $p=0.001$). Las malformaciones vasculares se encontraron afectando con mayor frecuencia la lengua (40%), en contraste con los hemangiomas, que en un tercio de los casos se localizaron en el labio (36%) ($p=0.342$). En cuanto al color, en las malformaciones predominó de manera significativa el violáceo (43.4%), mientras el color rojo se encontró con mayor frecuencia en los hemangiomas (54%) ($p=0.013$). La mediana de tiempo de evolución fue

significativamente mayor en las malformaciones que en las neoplasias (15 meses vs. 1 mes, $p=0.020$).

Entre las características histopatológicas más relevantes encontradas en las malformaciones vasculares, los vasos sanguíneos predominaron sobre los linfáticos (50/49.5% vs. 28/27.7%), en 23 casos se identificaron tanto vasos sanguíneos como linfáticos en proporciones similares (22.8%). En cuanto al tipo de vaso sanguíneo, el más frecuente fue el venoso (57/56.4%), seguido por arterial/venoso o capilar/venoso (9/8.9%), capilar (8/7.9%); únicamente cuatro casos presentaron predominio de vasos arteriales (4.0%). En relación con la hemodinámica, 97 de los 101 casos correspondieron a malformaciones vasculares de bajo flujo (Fig. 11).

En los hemangiomas, el patrón de disposición más frecuente fue el lobular (18/64.3%), seguido por el difuso (7/25.5%), y el sólido en tres casos (10.7%) (Fig. 12). Además, la mitad de los casos (14/28) presentaron mitosis ocasionales, sin atipia o signos de malignidad (Fig.13).

El Cuadro 5 muestra algunas características histopatológicas comunes en las malformaciones vasculares y las neoplasias benignas vasculares. Si bien la mayoría de las lesiones afectaban lámina propia superficial y profunda por igual (MV: 63/62.4%; hemangiomas: 18/64.3), solo dos hemangiomas involucraban tejido adyacente (7.1%), en contraste con las MV (28.7%) ($p=0.023$). Las malformaciones vasculares presentaron con menor frecuencia infiltrado inflamatorio que los hemangiomas (45.5% vs. 71.4%, $p=0.019$), y contenían trombos en mayor proporción (15.8% vs. 3.6%).

Las 14 lesiones reactivas identificadas correspondieron en el 50% de los casos a lagos venosos, caracterizados por presentar venas ectásicas, constituidas por una pared vascular delgada con una capa simple de células endoteliales planas, en la luz vascular se observan abundantes eritrocitos, el tejido conectivo que las rodea presenta elastosis senil o solar (Fig. 14).

La mayor parte de los casos afectaban lámina propia superficial (4/28.6%) y profunda (9/64.3%), y solo cinco casos mostraron infiltrado inflamatorio severo (35.7%). Se diagnosticaron dos casos de hiperplasia endotelial papilar intravascular, que estaban constituidos por múltiples papilas con un centro de tejido conectivo rodeado por una capa de células endoteliales planas de características benignas (Fig.15)

Cuadro 1. Características clínicas de 143 casos de lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal del LHUAM

	n	(%)
Sexo		
Femenino	87	(60.8)
Masculino	56	(39.2)
Mediana de edad (Q₁-Q₃) años		
	33.0 (18–52)	
Lesión elemental (n=97)		
Tumor	84	(86.6)
Pápula	9	(9.2)
Mácula	4	(4.1)
Localización (n=132)		
Lengua	44	(33.3)
Labio	32	(24.2)
Mucosa yugal	22	(16.7)
Mucosa labial	20	(15.2)
Encía	8	(6.1)
Otra ^a	6	(4.5)
Consistencia (n=117)		
Blanda	64	(54.7)
Firme	40	(34.2)
Dura	9	(7.7)
Fluctuante	4	(3.4)
Base (n=99)		
Sésil	82	(82.8)
Pediculada	17	(17.2)
Mediana de evolución (Q₁-Q₃) meses		
	7.5 (1-54)	
Diagnóstico clínico (n=124)		
Lesión vascular	62	(50.0)
Otras ^b	62	(50.0)

Q₁-Q₃: intervalo intercuartil. ^aPilar amigdalino (1), úvula (1), paladar duro (3), piso de boca (1); ^bLesión de glándula salival (16/12.9%), hiperplasia fibrosa (15/12.1%), granuloma piógeno (7/5.6%), lesión por VPH (6/4.8%), diferentes (18/14.6%)

Cuadro 2. Características histopatológicas de 143 lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal del LHUAM

		n	(%)
Morfología celular			
	Fusiformes	112	(78.3)
	Poligonales	18	(12.6)
	Ovaladas	13	(9.1)
Proliferación endotelial			
	No	114	(79.7)
	Si	29	(20.3)
Mitosis			
	No	127	(88.8)
	Si	16	(11.2)
Localización estromal			
	Mixta	124	(86.7)
	Submucosa	19	(13.3)
Infiltrado inflamatorio			
	No	72	(50.3)
	Si	71	(49.7)
Tipo	Linfocitario	42	(59.2)
	Mixto	27	(38.0)
	Plasmocitario	2	(2.8)
Grado	Leve	34	(47.9)
	Moderado	30	(42.3)
	Severo	7	(4.9)
Disposición		44	(61.9)
	Difuso	26	(36.6)
	Focos	1	(1.4)
	Perivascular		

Cuadro 3. Diagnóstico histopatológico previo y actual (ISSVA) de 143 lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal del LHUAM

	n	(%)
Diagnóstico histopatológico previo al sistema ISSVA		
Neoplasia benigna	78	(54.5)
Malformación vascular	35	(24.5)
Lago venoso	16	(11.2)
Lesión vascular	12	(8.4)
HEPI	2	(1.4)
Diagnóstico histopatológico actual ISSVA		
Malformación vascular	101	(67.8)
Hemangioma ^a	28	(22.4)
Lesiones reactivas	Lago venoso	7 (4.9)
	HEPI	2 (1.4)
	HEPI + otras lesión vasculares ^b	5 (3.5)

^aTrece hemangiomas involutivos, uno epitelioides, 14 indeterminados; ^bCuatro malformaciones vasculares y un hemangioma. HEPI= hiperplasia endotelial papilar intravascular.

Cuadro 4. Características clínicas de malformaciones y neoplasias vasculares benignas de la mucosa bucal.

	Malformaciones	Neoplasias	P
	(n= 101)	(n= 28)	
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Femenino	62 (61.4)	14 (50.0)	0.288 ^a
Masculino	39 (38.6)	14 (50.0)	
Mediana de edad (Q₁-Q₃) años	37 (21.5-55)	19 (12-34.5)	0.001 ^b
Lesión elemental	(n=64)	(n=24)	0.510 ^c
Tumor	54 (84.4)	22 (91.7)	
Pápula	8 (12.5)	1 (4.2)	
Mácula	2 (3.1)	1 (4.2)	
Localización clínica	(n=91)	(n=28)	0.342 ^c
Lengua	36 (39.6)	5 (17.9)	
Labio	18 (19.8)	10 (35.7)	
Mucosa yugal	14 (15.4)	5 (17.9)	
Mucosa labial	13 (14.3)	4 (14.3)	
Encía	6 (6.6)	2 (7.1)	
Otro	4 (4.3)	2 (7.1)	
Color	(n=83)	(n=26)	0.013 ^c
Violáceo	36 (43.4)	5 (19.2)	
Rojo	20 (24.1)	14 (53.8)	
Rosa	12 (14.5)	6 (23.1)	
Azul	9 (10.8)	0 (0.0)	
Otro	6 (7.2)	1 (3.8)	
Consistencia	(n=82)	(n=24)	0.428 ^c
Blanda	49 (59.8)	11 (45.8)	
Firme	26 (31.7)	11 (45.8)	
Dura	7 (8.5)	2 (8.3)	
Mediana de meses de evolución (Q₁-Q₃)	15 (2-63)	1 (0.5-3)	0.020 ^b

Q₁-Q₃: intervalo intercuartilar; ^aPrueba exacta de Fisher; ^bPrueba U de Man-Whitney; ^cX².

Cuadro 5. Características histopatológicas de malformaciones y neoplasias vasculares benignas de la mucosa bucal

	Malformaciones (n= 101)	Neoplasias (n= 28)	<i>P</i>
	n (%)	n (%)	
Localización estromal			
Lámina propia superficial	38 (37.6)	10 (35.7)	0.248 ^a
Lámina propia profunda	25 (24.8)	8 (28.6)	
Mixta	21 (20.8)	9 (32.1)	
Submucosa	17 (16.8)	1 (3.6)	
Afección a tejido adyacente			
No	72 (71.3)	26 (92.9)	0.023 ^b
Si	29 (28.7)	2 (7.1)	
Infiltrado inflamatorio			
No	55 (54.5)	8 (28.6)	0.019 ^b
Si	46 (45.5)	20 (71.4)	
Presencia de trombo			
No	85 (84.2)	27 (96.4)	0.118 ^b
Si	16 (15.8)	1 (3.6)	

^aPrueba de X^2 ; ^bPrueba exacta de Fisher.

Cuadro 6. Características histopatológicas de 14 lesiones vasculares reactivas de la mucosa bucal

	n	(%)
Localización estromal		
Lámina propia profunda	9	(64.3)
Lámina propia superficial	4	(28.6)
Submucosa	1	(7.1)
Infiltrado inflamatorio		
No	9	(64.3)
Si	5	(35.7)
Presencia de trombo		
No	9	(64.3)
Si	5	(35.7)
Diagnóstico histopatológico inicial		
Tumores (hemangioma)	9	(64.3)
Malformación vascular	3	(21.4)
Lesión reactiva	2	(14.2)
Tipo de lesion reactiva		
Lago venoso	7	(50.0)
HEPI	2	(14.3)
HEPI + lesión vascular	5	(35.7)

6. Discusión

Aunque se asume que las neoplasias y las malformaciones vasculares son distintas, algunas de ellas pueden presentar características que se sobreponen. Con base en los resultados de este estudio se encontró que la mayoría de lesiones vasculares pertenecen al grupo de malformaciones y no a neoplasias como se creía anteriormente, debido al uso de clasificaciones con términos inadecuados.

A través de la reclasificación de acuerdo al sistema ISSVA (ISSVA Classification of Vascular Anomalies, 2014), la frecuencia de las lesiones vasculares benignas de la mucosa bucal encontrada en el centro de referencia de la UAM-Xochimilco corresponde al 1.4%, cifra similar a la reportada en la literatura científica que varía del 1 al 4.5% (Greene, 2012; Sham y Sultana, 2012). De acuerdo a reportes similares, el sexo femenino es el más afectado, representando más de la mitad de los casos (61%) (Buckmiller, 2010; Marler y Mulliken, 2005). Con respecto a la edad, lo encontrado en este estudio difícilmente puede compararse con los hallazgos de otros autores, debido a que en el LHUAM la mayor parte de pacientes atendidos son adultos (106/ 143 de 18 años o más) (Buckmiller, 2010; Marler y Mulliken, 2005).

Clínicamente, solo la mitad de las lesiones vasculares fueron referidas como lesiones de origen vascular, el resto fue diagnosticada clínicamente como una lesión de origen glandular, reactiva o asociada a VPH, posiblemente porque eran de color similar a la mucosa normal, como ocurre con las lesiones de localización profunda o con hemangiomas que involucionaron (independientemente de su tamaño y profundidad) que pierden el color rojo intenso inicial (Buckmiller, 2010; Lowe, 2011; Marler y Mulliken, 2005; Richter, 2012;

Ethunandan, 2006); o porque los referidores eran personal de salud de distintas áreas como cirugía maxilofacial, dermatología, medicina y odontología, con capacitación diferente, incluso deficiente.

Una característica histológica predominante en todas las muestras fue la presencia de células fusiformes (78.3%), ya que las malformaciones y las lesiones reactivas que constituyeron más de dos terceras partes del total de los casos analizados, muestran esta morfología celular descrita por Buckmiller (2010), quien afirma que las neoplasias se constituyen por células endoteliales en proliferación, mientras que las malformaciones vasculares se componen esencialmente por células endoteliales fusiformes maduras. (Goel, 2015; Aldridge, 2012; Ernemann, 2010; Ethunandant, 2006) En algunos casos del presente estudio se observaron zonas de proliferación endotelial en malformaciones vasculares, así como la presencia de células fusiformes en hemangiomas involutivos. Algunos autores (Marler y Mulliken 2005), explican que hay excepciones sobre las características histológicas establecidas por la clasificación ISSVA, ya que las malformaciones pueden mostrar áreas de hiperplasia celular desencadenada por trombosis, isquemia, embolización o factores hormonales.

Los pacientes con malformación vascular presentaron una mediana de edad significativamente mayor (37 años) que la de los pacientes con hemangioma (19 años). Esto concuerda con el proceso biológico de cada una de estas lesiones; como se describe previamente en la literatura, las malformaciones vasculares son defectos en el desarrollo vascular embrionario, y debido a que su crecimiento es lento y progresivo, son evidentes con mayor frecuencia en pacientes adultos (Richter, 2012). Por otro lado, los hemangiomas se desarrollan dentro de las primeras semanas de vida (infantil) o se encuentran completamente

desarrollados al nacimiento (congénito) y posteriormente pueden involucionar total o parcialmente (Richter, 2012). En este estudio, sin embargo, las medianas de edad son mayores a lo generalmente reportado; esto puede deberse a que los pacientes con lesiones identificadas al nacimiento o durante los primeros meses de vida, son captados generalmente en centros de atención pediátrica. (Ernemann, 2010)

Las MV afectaron con mayor frecuencia la lengua (40%), hallazgo similar a lo reportado previamente, explicando que estas lesiones pueden desarrollarse superficialmente afectando piel y mucosas, así como de manera profunda involucrando con frecuencia la musculatura lingual. (Buckmiller, 2010; Marler y Mulliken, 2005) Los hemangiomas se presentaron en el 36% de los casos en labio. Dentro de la cavidad bucal son poco comunes; se presentan con mayor frecuencia en piel, distribuidos en segmento y regiones de fusión embriológica, afectando principalmente piso de boca, labio y lengua. (Richter, 2012; Sham, 2012; Buckmiller, 2010; Ethunandan, 2006)

En cuanto al color, las MV se reportaron como violáceas y los hemangiomas con coloración roja. Si bien, ambos tipos de lesiones pueden presentar una coloración variable de acuerdo a la localización y profundidad que se encuentren, particularmente en el caso de los hemangiomas dependiendo de la fase en la que se encuentre (Richter, 2012); los hallazgos de este estudio concuerdan con lo reportado en la literatura, donde se ha observado que las MV con frecuencia muestran un color violáceo intenso debido a que están compuestas por vasos sanguíneos tortuosos, el color rojo de los hemangiomas se atribuye al proceso de angiogénesis. (Ernemann, 2010; Ethunandan, 2006)

Como era de esperarse, los hemangiomas tuvieron un menor tiempo de evolución (1 mes) que las malformaciones vasculares (15 meses). En la literatura poco se describe acerca del tiempo de evolución de estas lesiones; pero, se sabe que los hemangiomas presentan un comportamiento dividido en fases de proliferación e involución. La primera se caracteriza por la sobrerregulación de factores de crecimiento, dando como resultado un desarrollo rápido de 1 a varios meses; durante la segunda fase se observa regresión lenta de la lesión, que puede variar de 1 a 7 años, en contraste con las malformaciones vasculares que nunca involucionan. (Richter, 2012; Ernemann, 2010; Marler, 2005)

En las malformaciones vasculares, se identificó predominio de vasos sanguíneos, particularmente de tipo venoso (56%) y con bajo flujo sanguíneo. Las malformaciones vasculares de bajo flujo implican vasos capilares, linfáticos y venosos, estas últimas por sí solas representan del 44 al 64% de todas las malformaciones vasculares, mientras que las arteriales son poco comunes. (Mulligan, 2014; Ethunandan, 2006)

Un hallazgo importante fue la presencia de mitosis ocasionales en la mitad de los hemangiomas. A pesar de presentar hiperplasia celular el número de mitosis fue bajo; solo en hemangiomas en fase de proliferación, ese número puede observarse aumentado ligeramente (no más de 3 mitosis por campo de 10X) manteniendo su naturaleza benigna por comportamiento clínico, a diferencia de aquellas neoplasias intermedias que tienen un comportamiento agresivo con potencial para metastatizar. (Lowe, 2011; Ethunandan, 2006)

Casi la mitad de los hemangiomas (46%) se diagnosticaron como hemangiomas involutivos ya que presentaron zonas de regresión, caracterizadas por disminución de la proliferación

endotelial, observándose tanto venas de drenaje con endotelio plano maduro, que pueden estar anormalmente ectásicas y pérdida de la estructura lobular, como áreas donde se conserva la capa multicelular que rodea los capilares dispuestos en islas y lóbulos, sobre un estroma de tejido fibroadiposo. Esto resulta importante con respecto al tratamiento, debido a que los hemangiomas en fase de involución no responden a los corticosteroides. (Lowe, 2011; Ethunandan, 2006; Marler 2005)

Uno de los casos analizados correspondió a hemangioma epitelióide. Esta es una lesión poco común, de la que solo hay reportes científicos de 21 casos en la cavidad bucal. Histológicamente puede ser fácilmente confundido con procesos linfoproliferativos y lesiones vasculares malignas, siendo de vital importancia su diagnóstico acertado por las repercusiones clínicas que esto conlleva, ya que el tratamiento indicado para el hemangioma epitelióide es la resección quirúrgica conservadora. (Nangia, 2014)

De manera interesante, casi un tercio de las malformaciones vasculares de este estudio involucraron tejidos adyacentes (28.7%), hallazgo que solo se identificó en el 7% de los hemangiomas. Se ha descrito que a pesar de que los hemangiomas pueden aparecer en cualquier localización, se deben cuestionar aquellos casos donde hay afección a tejidos adyacentes, especialmente cuando se desarrollan dentro del músculo; pues esta localización es frecuente para las malformaciones, especialmente las de tipo venoso. (Lowe, 2011; Buckmiller, 2010)

Una proporción significativamente menor de MV presentó infiltrado inflamatorio (45%), en contraste con el 71% identificado en los hemangiomas. En estudios previos se menciona

poco acerca de la presencia de infiltrado inflamatorio en estas lesiones. En el caso de los hemangiomas, se sabe bien que es un componente estricto del hemangioma epitelioides (Nangia, 2014), aunque puede encontrarse en otros tipos de hemangiomas y con mayor frecuencia que en MV por el comportamiento clínico, ya que los hemangiomas suelen crecer de manera rápida, por lo tanto, pueden presentar una superficie ulcerada, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria. (Lowe, 2011)

La mitad de las lesiones reactivas correspondieron a lagos venosos. Previamente algunas malformaciones vasculares fueron diagnosticadas como lago venoso, debido a la similitud en sus características histológicas; la diferencia está en la conservación de la capa fibroelástica de la pared vascular y del tejido conectivo sin alteraciones (elastosis solar o senil) en las malformaciones vasculares de manera contraria a los lagos venosos. (Lazos, 2015; Menni, 2014) Realizar el diagnóstico diferencial de manera adecuada, repercute nuevamente en el manejo de estas lesiones, ya que las malformaciones tienen un crecimiento progresivo y deben tratarse inmediatamente, mientras que los lagos venosos se mantienen bajo observación y se tratan solamente si se encuentran afectando la estética.

En el presente estudio, se identificaron siete casos de HEPI, cinco de ellos, en relación con MV y hemangioma. En la literatura se menciona que HEPI puede presentarse de manera simultánea con MV, aunque no hay casos reportados de manera combinada con hemangiomas, sin embargo, este hallazgo es factible ya que el proceso de formación de HEPI se lleva a cabo dentro de vasos de flujo bajo, que se pueden encontrar tanto en malformaciones como en neoplasias. (Mahapatra, 2015; Sarode, 2015)

Fortalezas del estudio. Dentro de las fortalezas del presente estudio es la aplicación del sistema de clasificación ISSVA para las lesiones de la mucosa bucal, permitiendo caracterizar con mayor precisión a las lesiones vasculares benignas que ocurren en la mucosa bucal. Además, se incluyó el grupo de lesiones reactivas, que son consideradas dentro de la clasificación, pero que pueden tener características tanto clínicas como histológicas similares a otras lesiones vasculares o presentarse de manera simultánea (malformaciones venosas con lago venoso, HEPI con malformaciones y neoplasias vasculares), lo que puede ocasionar confusión en el diagnóstico.

Anteriormente en el LHUAM el diagnóstico histopatológico se realizaba de acuerdo a la clasificación de lesiones vasculares establecida por la OMS (REF), debido a esto, más de la mitad de las muestras correspondían a neoplasias (hemangiomas), y menos de un tercio se diagnosticó como malformación vascular. Al reclasificar las mismas lesiones vasculares utilizando el sistema ISSVA, los resultados previos se invirtieron, predominando las malformaciones sobre las neoplasias benignas.

Limitaciones. Una de las limitantes del estudio es el carácter retrolectivo del mismo, lo que dificulta la obtención de información clínica completa y especializada, como factores asociados (trauma previo, hormonales), síntomas, evolución, edad de aparición y comportamiento de cada lesión, principalmente por el sesgo de referencia. De la misma manera, no se pudo confirmar el antecedente de tratamiento previo. Estos datos son de gran utilidad para dirigir el diagnóstico, ya que en algunos casos se requiere de la correlación clínico-patológica. En este estudio no se utilizaron marcadores de inmunohistoquímica que

pueden ser de utilidad especialmente en el caso de hemangiomas, ya que no tenemos la información clínica, para distinguir entre uno infantil y uno congénito.

Conclusiones y perspectivas. A través de los resultados del presente estudio se identificó que la aplicación de la clasificación ISSVA es de utilidad en el diagnóstico de LVB de la mucosa bucal, ya que facilita la diferenciación entre malformaciones vasculares y neoplasias benignas de origen vascular. Lo anterior reviste gran importancia debido a que el pronóstico y tratamiento de estas entidades debe estar basado en el diagnóstico específico. (Richter y Friedman, 2012; Lowe y cols., 2011; Hassanein y cols., 2010)

Los resultados del presente estudio podrían aportar información para la unificación de términos diagnósticos; además resalta la importancia del empleo de clasificaciones actualizadas, como la establecida por la ISSVA, ya que es una herramienta indispensable en el correcto diagnóstico, para su manejo terapéutico adecuado evitando en lo posible deformaciones o lesiones residuales (Buckmiller, 2010). Además, la importancia de esto se refleja en diversos estudios donde el tratamiento ofrecido falla aparentemente. (Greene, 2012; Hassanein, 2010)

7. Referencias

- Al- Qahtani K. Intravascular papillary endothelial hyperplasia (Masson's tumor) as a nasal mass: a case report and review of the literature. *Pan Arab J Rhinol*. 2016; 6: 33-35.
- Aldridge E. Cunningham L. Yepes J. Abadi B. Intraosseous venous malformation of the mandible: a review on interdisciplinary differences in diagnostic nomenclature for vascular anomalies in bone and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 70: 331-339.
- Bologna R. Amezcua G. Guardado I. Mendoza P. González T. Molina N. Intravascular papillary endothelial hyperplasia (Masson's tumor) of the mouth- a case report. *Case Rep Dermatol*. 2010; 2: 22-26.
- Buckmiller L. Richter G. Suen J. Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Oral Dis*. 2010; 16: 405-418.
- Clearkin K. Enzinger F. Intravascular papillary endothelial hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 1976; 100: 441-444.
- Dutra A. Oliveira G. Teixeira R. Trevizani M. Lazzaron M. Santa Ana M. Varvaki P. Campos L. Visioli F. Tufted angioma in children: report of two cases and a review of the literature. *Case Rep Dent*. 2014; 2014: 1-4.
- Ernemann U. Kramer U. Miller S. Bisdas S. Rebmann H. Breuninger H. Zwick C. Hoffmann J. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *Eur J Radiol*. 2010; 75: 2-11.
- Ethunandan M. Mellor T. Haemangiomas and vascular malformations of the maxillofacial región- A review. *B J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 44: 263-272.
- Fletcher C. Bridge J. Hogendoorn P. Martens F. World Health Organization: Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2013.
- Goel S. Gupta S. Singh A. Prakash A. Ghosh S. Narang P. Gupta S. The current approach to the diagnosis of vascular anomalies of the head and neck: A pictorial essay. *Imaging Sci Dent*. 2015; 45: 123-131.
- Greene A. Current concepts of vascular anomalies. *J Craniofac Surg*. 2012; 23: 220-224.
- Greene A. Liu A. Mulliken J. Chalache K. Fishman S. Vascular anomalies in 5621 patients: guidelines for referral. *J Pediatr Surg*. 2011; 46: 1784-1789.
- Guledgud M. Patil K. Saikrishna D. Madhavan A. Yelamali T. Intravascular papillary endothelial hyperplasia: diagnostic sequence and literature review of an orofacial lesion. *Case Rep Dent*. 2014; 2014: 1-8.
- Hassanein A. Mulliken J. Fishman S. Greene A. Evaluation of the terminology for vascular anomalies in current literatura. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127: 347- 351.
- Inoue H. Miyazaki Y. Kikuchi K. Fujinami M. Yoshida N. Ide F. Sakashita H. Kusama K. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the oral cavity. *J Oral Sci*. 2011; 53: 475-480.
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies Disponible en "issva.org/classification". Última consulta 23 de mayo de 2017.
- Jackson IT. Carreño R. Potparic Z. Hussain K. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 91:1216-1230.
- Jones E. Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma). A benign progressive angioma, not be confused with Kaposi's sarcoma or low- grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 214-225.

- Kawanabe T. Wakita S. Harii K. Hayashi N. Inoue Y. Sclerotherapy of hemangiomas and vascular malformations in lips. *Jpn J Plast Reconstr Surg.* 1996; 16: 852-862.
- Kleinegger C. Hammond H. Vincent S. Finkelstein M. Acquired tufted angioma: a unique vascular lesion not previously reported in the oral mucosa. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 794-799.
- Kransdorf M. Murphey M. Fanburg-Smith J. Classification of Benign Vascular Lesiones: History, Current Nomenclature, and Suggestions for Imagers. *AJR.* 2011; 197: 8-11.
- Lazos J. Piemonte E. Panico R. Oral varix: a review. *Gerodontology.* 2015; 32: 82-89.
- LeBoit P. Burg G. Weedon D. Sarasain A. World Health Organization: Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon 2006.
- Levere S. Barsky S. Meals R. Intravascular papillary endothelial hyperplasia: A neoplastic “actor” representing an exaggerated attempt at recanalization mediated by basic fibroblast growth factor. *J Hand Surg Am.* 1994; 19: 559-564.
- Lowe L. Marchant T. Rivard D. Scherbel A. Vascular Malformatios: Classification and Terminology the Radiologist Needs to Know. *Semin Roentgenol.* 2011; 11: 106-117.
- MacFie C. Jeffery S. Diagnosis of vascular skin lesions in children: An audit and review. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25: 7-12.
- Mahady K. Thust S. Berkeley R. Stuart S. Barnacle A. Robertson F. Mankad K. Vascular anomalies of the head and neck in children. *Quant Imaging Med Surg.* 2015; 5: 886-897.
- Mahapatra Q. Sahai K. Malik A. Mani N. Intravascular papillary endothelial hyperplasia: An unusual histopathological entity. *Indian Dermatol.* 2015; 6: 277- 279.
- Makos C. Nikolaidou A. Intravascular papillary endothelial hyperplasia (Masson’s tumor) of the oral mucosa. Presentation of two cases and review. *Oral Oncol.*2004; 40: 59-62.
- Mangal S. Padhiar B. Karia U. Shah BJ. Senile hemangioma of the lips. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 633.
- Marler J. Mulliken J. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plastic Surg.* 2005; 32: 99-116.
- Masson P. Hemangioendotheliome vegetant intravasculaire. *Bull Mem Soc Anat (Paris).* 1923; 93: 517-523.
- Menni S. Marconi M. Boccardi D. Betti R. Venous lakes of the lips: prevalence and associated factors. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 74-75.
- Mulligan P. Prajapati H. Martin L. Patel T. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol.* 2014; 87: 20130392.
- Mulliken J. Glowaki J. Classification of pediatric vascular lesions. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 70: 120-121.
- Nakawa K. Case report of angioblastoma of the skin. *Jpn J Dermatol.* 1949; 59: 92-94.
- Nangia R. Puri A. Gupta R. Bansal S. Negi A. Chauhan I. Epithelioid hemangioma of lingual alveolar mucosa: an immunohistochemical case report. *Case Rep Med.* 2014; 2014: 436240.
- North P. Waner M. Brodsky M. Are infantile hemangiomas of placental origin? *Ophthalmology.* 2002; 109: 633-634.
- Richter G. Friedman A. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. *Int J Pediatr.* 2012; 2012: 1-10.
- Sabharwal A. Aguirre A. Zahid T. Jean-Charles G. Hatton M. Acquired tufted angioma of upper lip: case report and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2013; 7: 291-294.

- Sarode G. Sarode S. Extra-vascular type of oral intravascular papillary endothelial hyperplasia (Masson's tumor) of lower lip: a case report and review of the literature. *Indian J Dent Res.* 2015; 26: 101-105.
- Sham M. Sultana N. Vascular anomalies in maxillofacial region- Review. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2012; 24: 137- 146.
- Warren T. Gandhi M. Panizza B. Pictorial review: Vascular anomalies of the head and neck. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56: 84-92.
- Wassef M. Blei F. Adams D. Alomari A. Baselga E. Vascular anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015; 136: 203-214.

Figuras

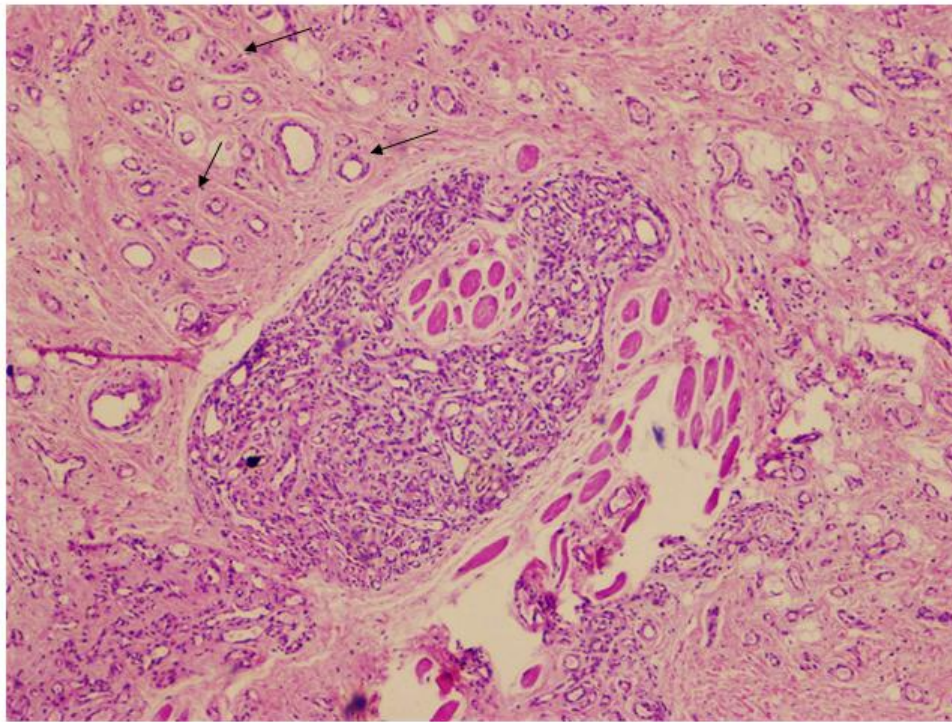
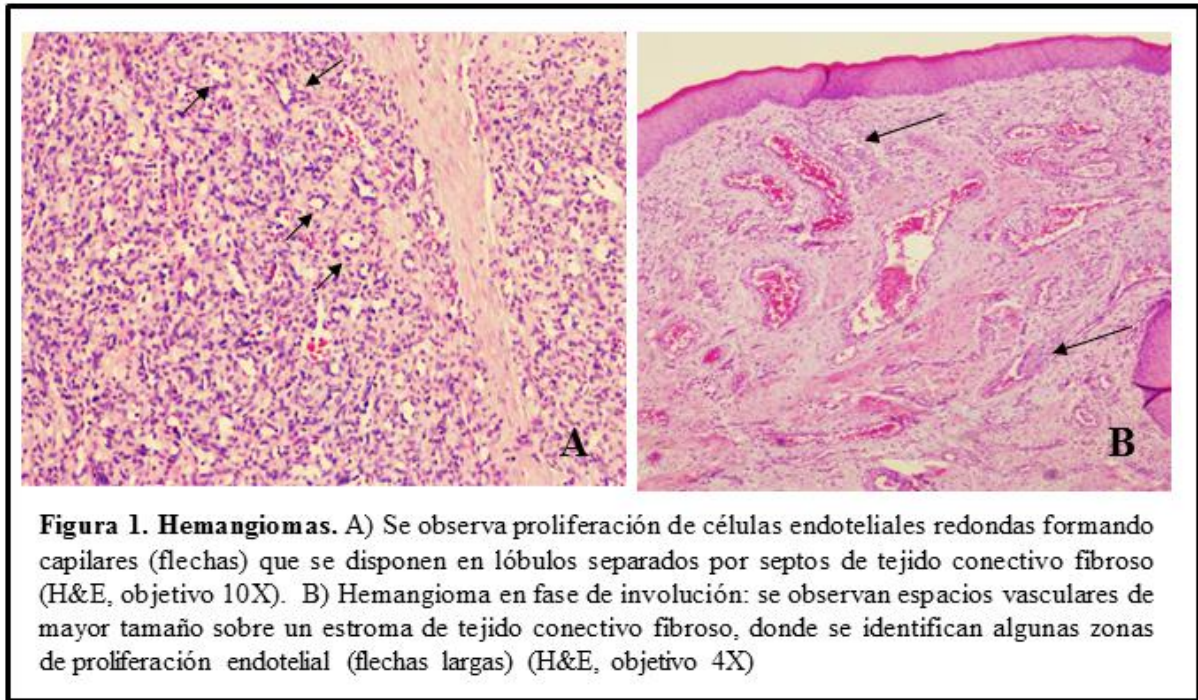


Figura 2. Hemangioma. Lóbulos de células endoteliales en proliferación, que se encuentran inmersas en tejido muscular. Se observan algunos lóbulos con zonas de involución (flechas) (H&E, objetivo 4X)

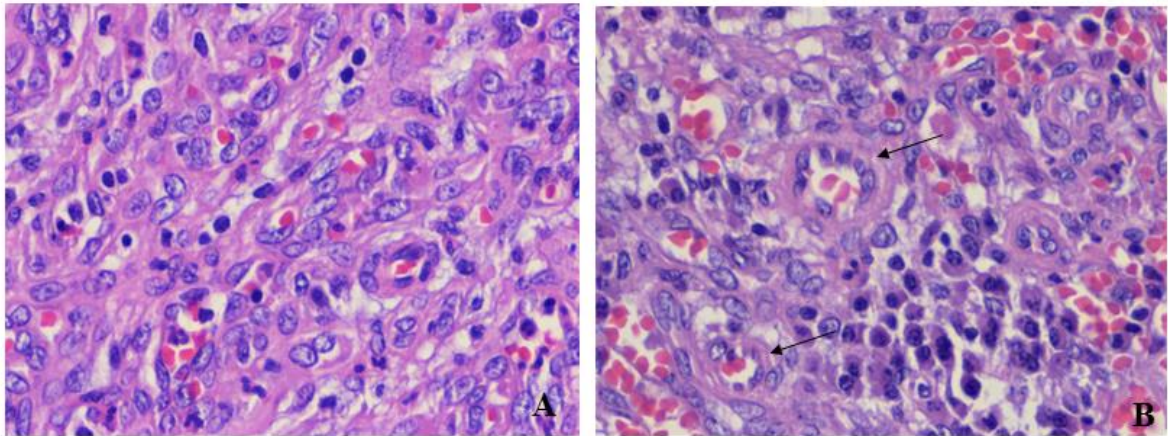


Figura 3. Hemangioma epitelioides. A) células endoteliales epitelioides de citoplasma eosinófilo amplio, formando capilares, sobre un fondo con abundantes células inflamatorias. B) algunos vasos muestran células endoteliales que se proyectan hacia la luz vascular dando una apariencia de 'lápidas' (flechas) (H&E, objetivo 10X)

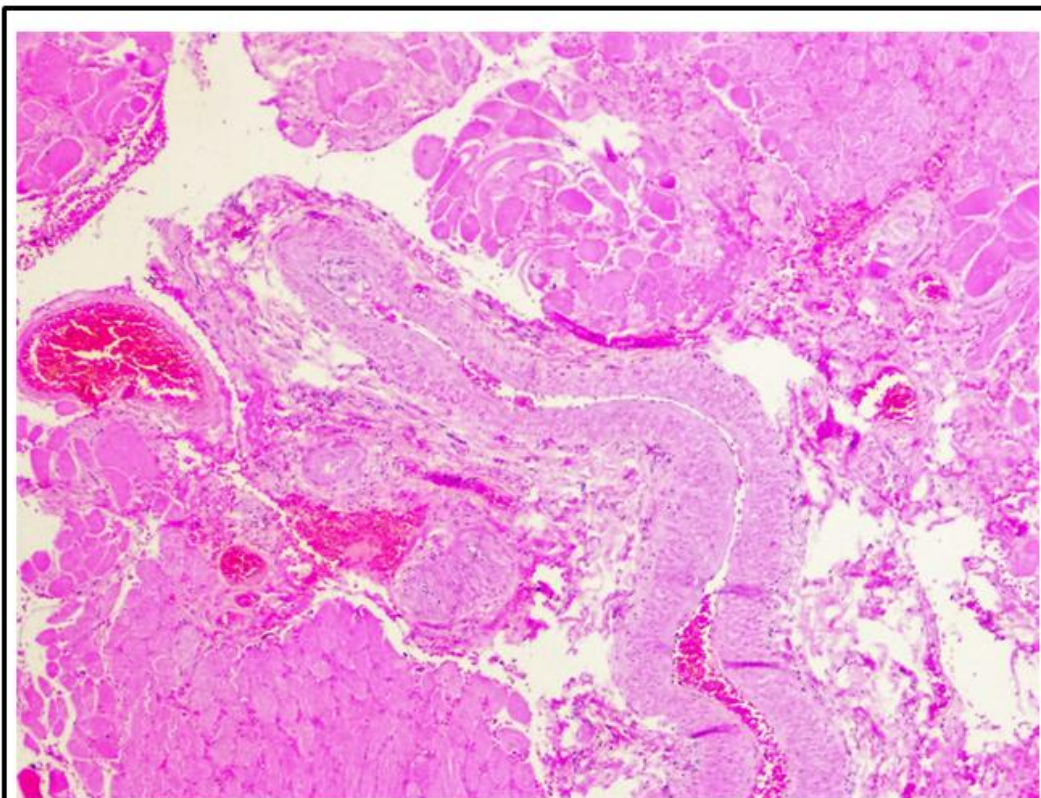


Figura 4. Malformación venosa. Vena de aspecto tortuoso que involucra tejido muscular de la submucosa (H&E, objetivo 4X)

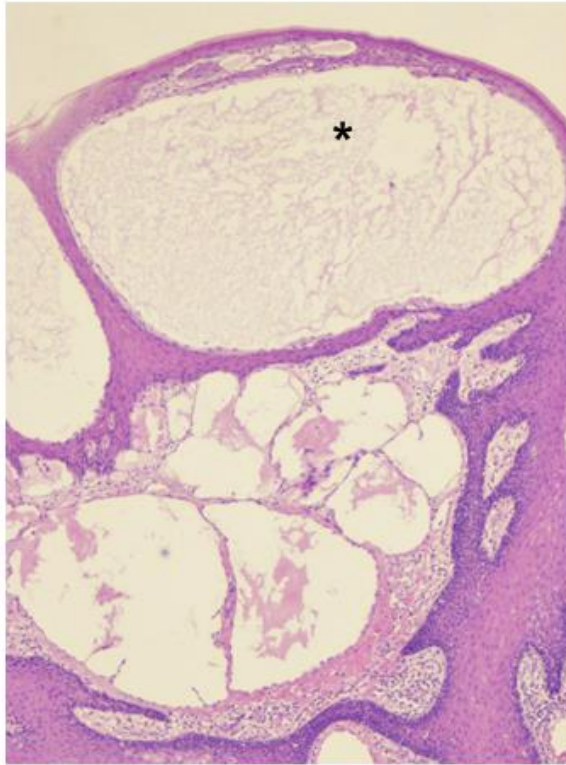


Figura 5. Malformación vascular de bajo flujo (malformación linfática). Se observa una colección de vasos linfáticos tortuosos de paredes delgadas, en la luz de los vasos se observa linfa (asterisco) (H&E, objetivo 4X)

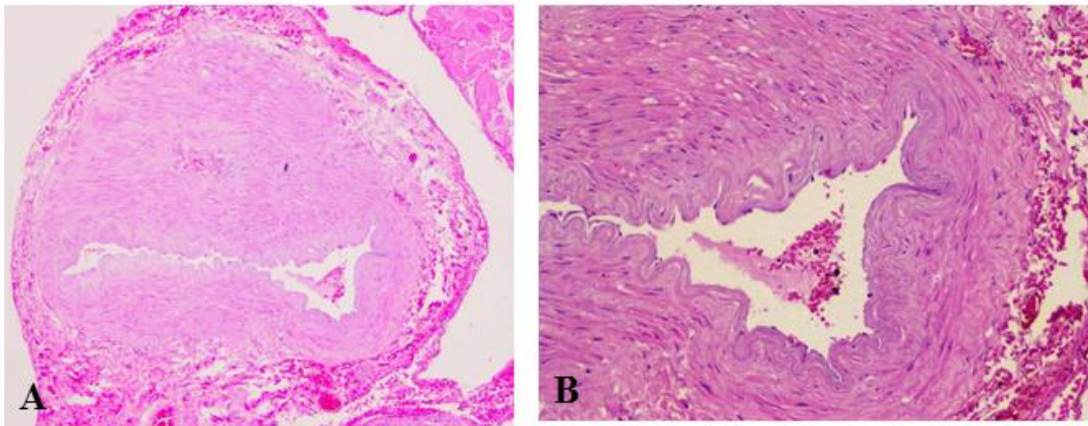


Figura 6. Malformación vascular de alto flujo (malformación arterial). Se observa una arteria tortuosa con una capa simple de células endoteliales planas (A: H&E, objetivo 4X; B: H&E, objetivo 10X)

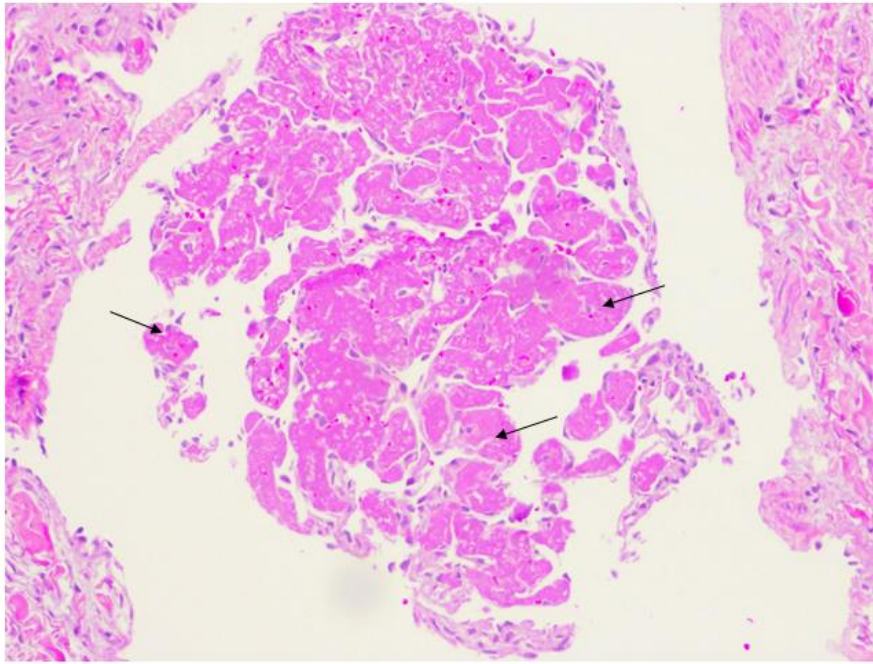


Figura 7. Hiperplasia endotelial papilar intravascular. Proliferación bien delimitada de papilas (flechas) constituidas por centros de tejido conectivo rodeado por células endoteliales aplanadas de características benignas (H&E, objetivo 10X)

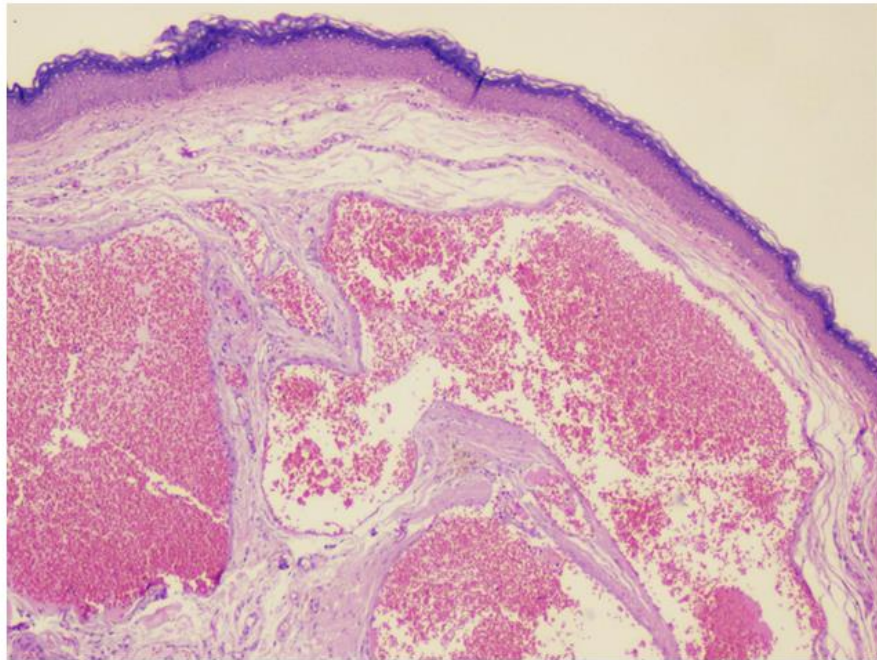


Figura 8. Lago venoso. Vasos sanguíneos venosos, ectásicos y llenos de eritrocitos, localizados en la lámina propia superficial, sobre un estroma de tejido conectivo con elastosis solar (H&E, objetivo 4X)

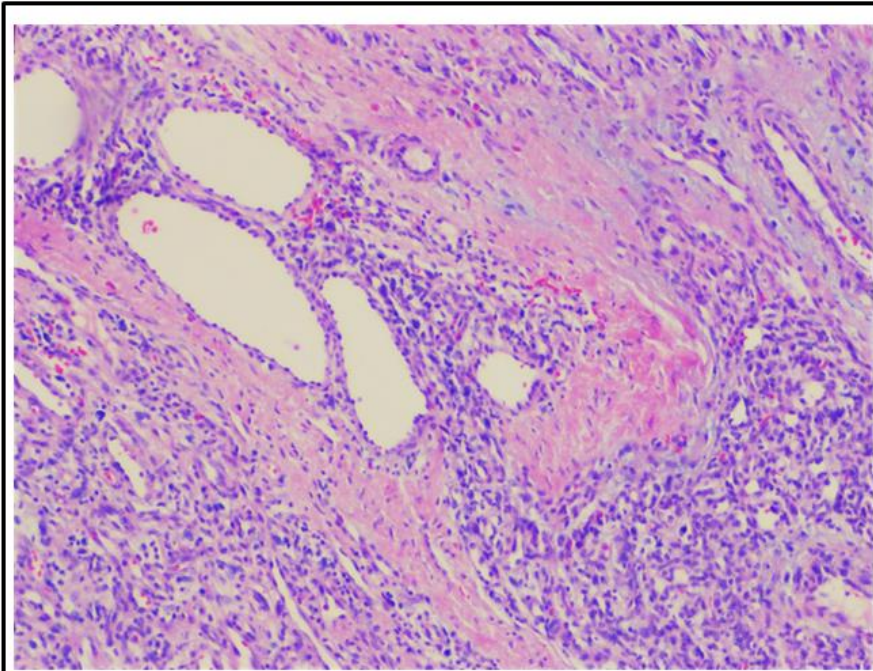


Figura 9. Hemangioma involutivo. Lóbulos de células endoteliales en proliferación, alternando con espacios vasculares más amplios constituidos por células planas y rodeados por tejido conectivo con fibras colágenas densas (H&E, objetivo 4X)

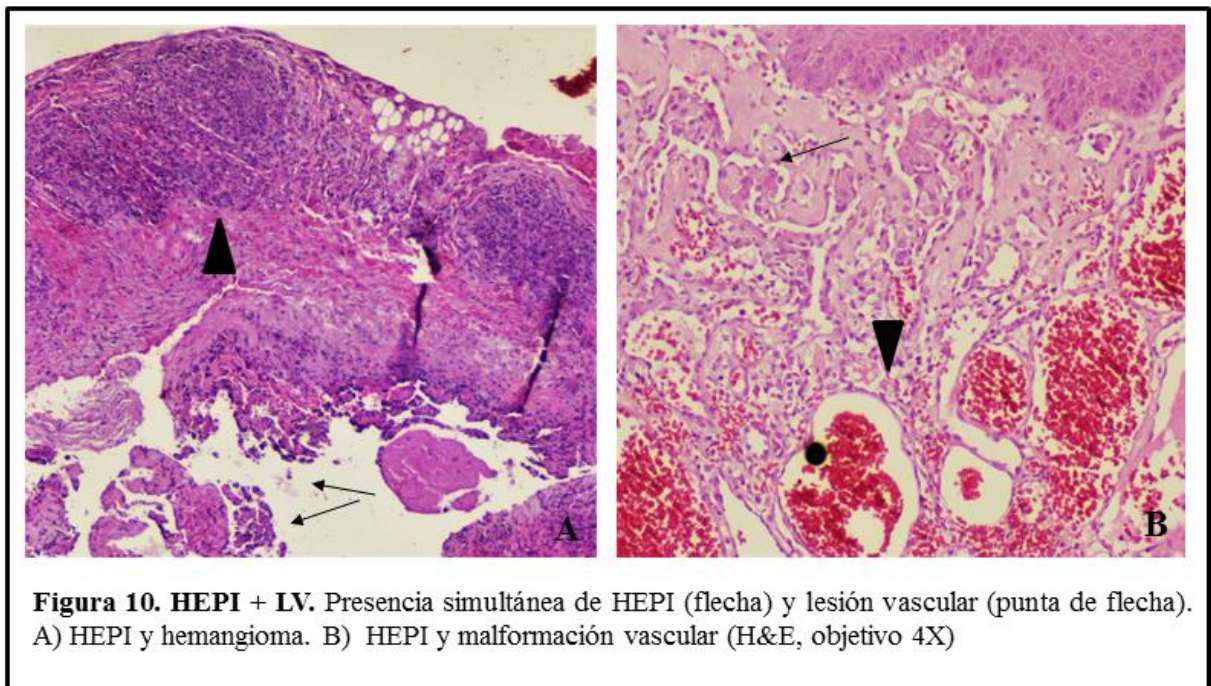


Figura 10. HEPI + LV. Presencia simultánea de HEPI (flecha) y lesión vascular (punta de flecha). A) HEPI y hemangioma. B) HEPI y malformación vascular (H&E, objetivo 4X)

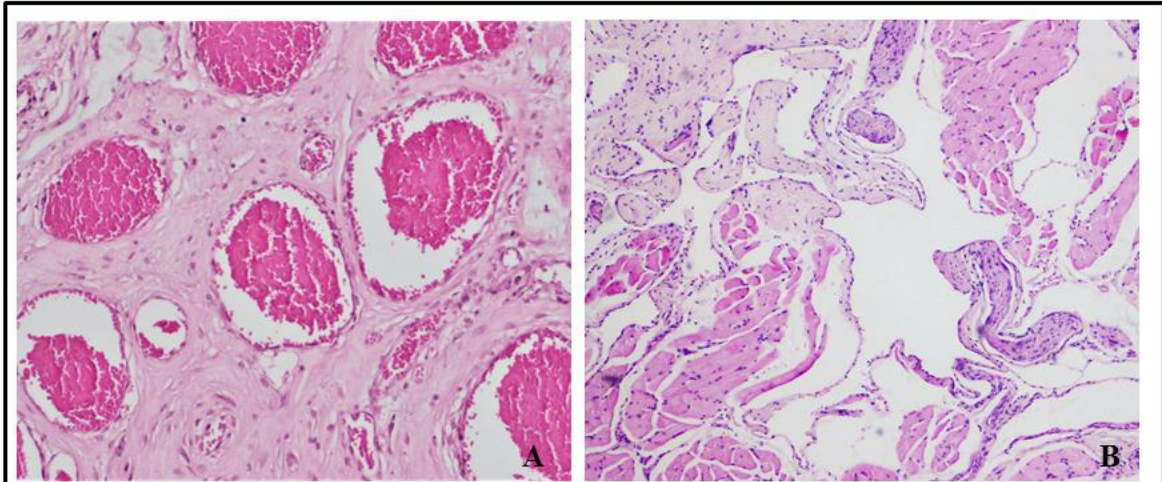


Figura 11. Malformaciones vasculares de bajo flujo. A) Malformación capilar (H&E, Objetivo 10X). B) Malformación linfática (H&E, objetivo 4X)

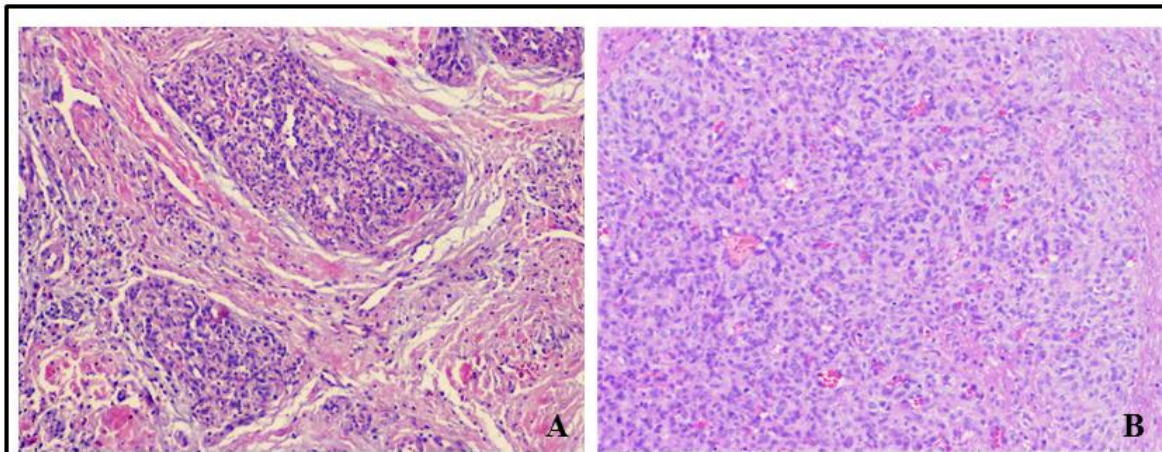


Figura 12. Patrones de disposición de hemangiomas. A) Patrón lobular. B) patrón sólido (H&E, objetivo 4X)

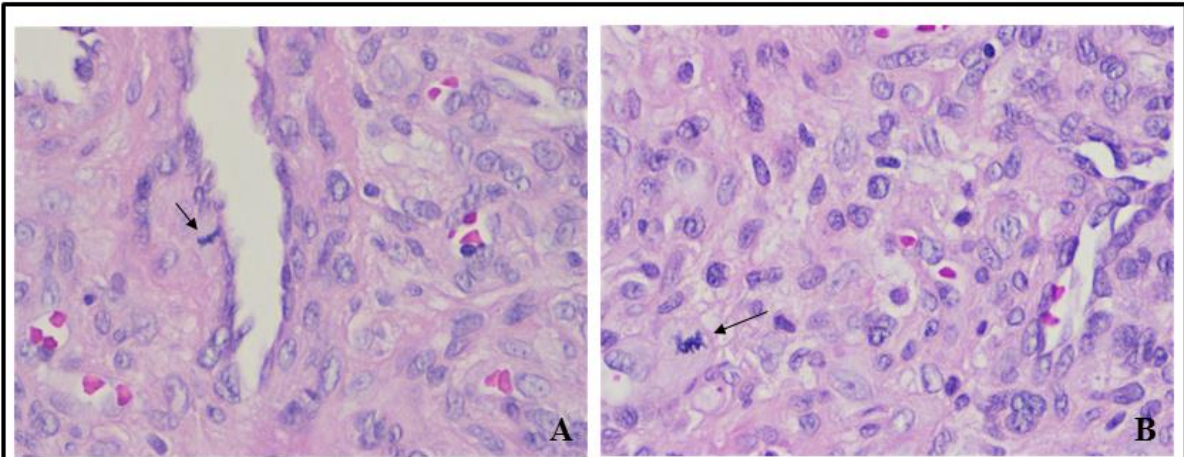


Figura 13. Proliferación en hemangiomas. A y B) se observa la presencia de mitosis ocasionales (flecha), sin atipia de las células endoteliales, ni signos de malignidad (H&E, objetivo 10X)

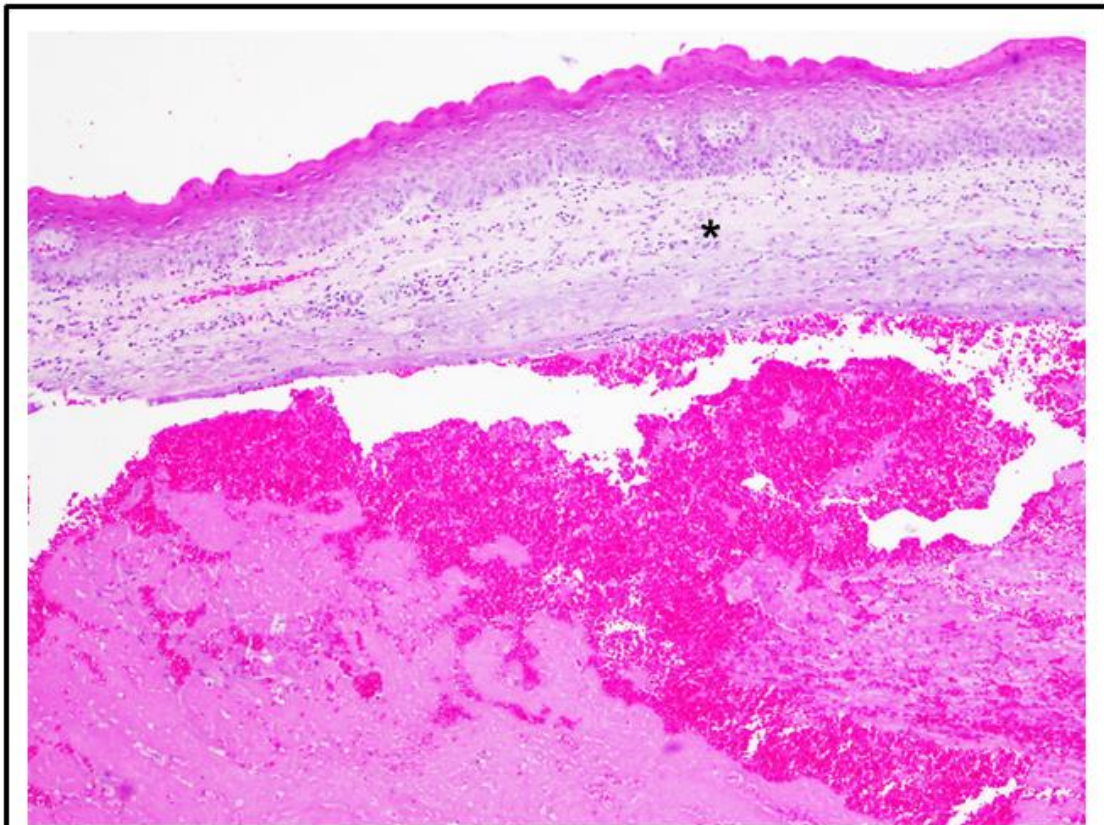


Figura 14. Lago venoso. Vaso sanguíneo venoso, ectásico y lleno de eritrocitos, en la lámina propia superficial, sobre un estroma de tejido conectivo con elastosis (asterisco) (H&E, objetivo 10X)

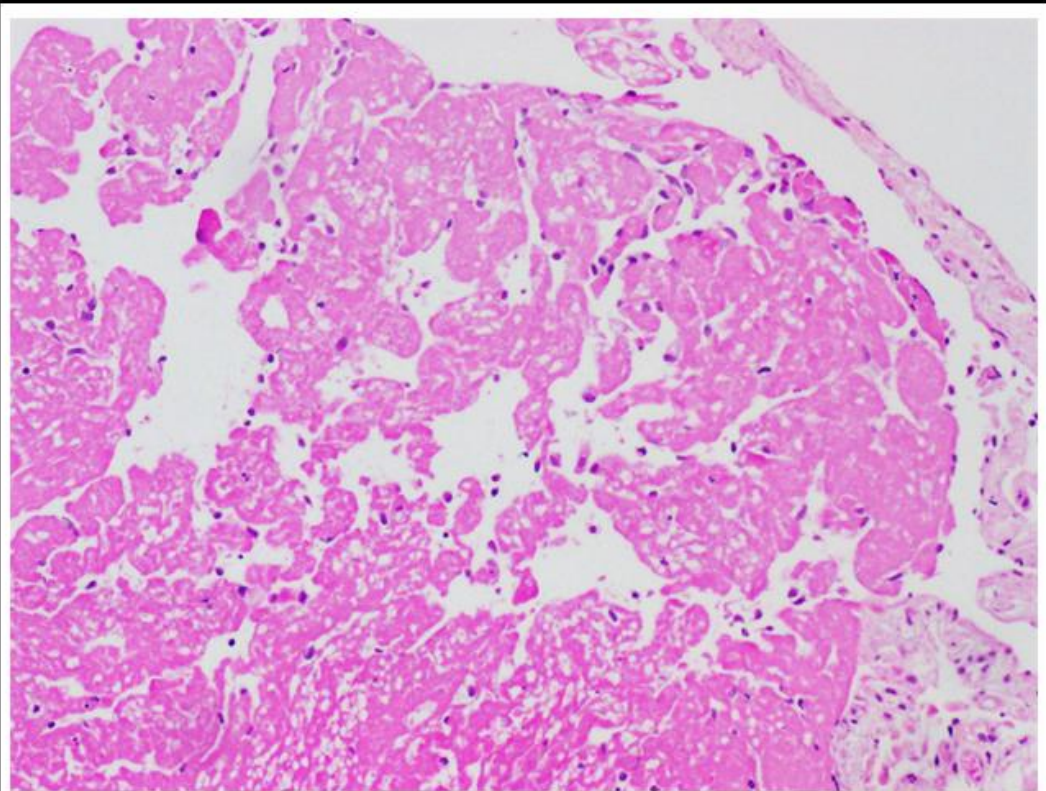


Figura 15. Hiperplasia endotelial papilar intravascular. Proliferación bien delimitada de papilas constituidas por centros de tejido conectivo rodeado por células endoteliales aplanadas de características benignas (H&E, objetivo 10X)



“CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LESIONES VASCULARES BENIGNAS DE LA CAVIDAD BUCAL:
COMPARACIÓN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN”

IDENTIFICACIÓN

ID: _____ Número de laminilla: _____ Nombre del paciente: _____
Edad: ____ Sexo: F¹ M² Procedencia: _____ Fecha: _____ evaluación: _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. Lesión elemental: Mácula¹ Pápula² Nódulo³ Tumor⁴ Vesícula⁵

2. Color: Rosa¹ Rojo² Violáceo³ 3. Forma: Esferoidal¹ Ovalada² Irregular³

4. Consistencia: Blanda¹ Firme² Dura³ Fluctuante⁴ 5. Base: Sésil¹ Pediculada²

6. Superficie: Lisa¹ Granular² Ulcerada³ Otra⁴ 7. Imagen Radiográfica: Radiolúcida¹ Reabsorbe² Desplaza³ Otra⁴

8. Localización: Mucosa labial¹ Mucosa yugal² Lengua³ Piso de boca⁴ Paladar duro⁵ Paladar blando⁶ Encía⁷ Retromolar⁸ Bermellón⁹

9. Sintomatología: _____ Evolución: _____ Impresión diagnóstica: _____ Tamaño: _____ mm

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

1. Características de las células:

-Morfología: Fusiformes¹ Ovaladas² Poligonales³ -Patrón: Sólido¹ Lobular² Difuso³ Angiocéntrico⁴ Quístico⁵ Otro⁶

-Mitosis: No⁰ Si¹
Cantidad: Menos de 3¹ Más de 3²

2. Características de los vasos:

-Tipo: Sanguíneo¹ Linfático² Mixto³ -Proliferación endotelial: No⁰ Si¹

-Calibre vascular: Capilar¹ Venoso² Arterial³ Mixto⁴

3. Características del estroma:

-Localización estromal de la lesión: Lámina propia superficial¹ Lámina propia profunda² Submucosa³ Mixta⁴

-Tipo de estroma: Laxo¹ Fibroso² Hialinizado³ Mixoide⁴

-Vasos por campo a 10X: Menos de 5¹ De 6 a 10² Más de 10³

-Hemorragia intralesional: No⁰ Si¹

-Infiltrado inflamatorio: No⁰ Si¹
Grado: Leve¹ Moderado² Severo³ Tipo: Linfocitario¹ Plasmocitario² Mixto³ Polimorfonucleares⁴ Disposición: Focos¹ Difuso² Perivascular³

4. Características del epitelio:

-Tipo: Paraqueratinizado¹ No queratinizado² Ortoqueratinizado³ - Otras características: Hiperplásico¹ Acantósico² Atrófico³ Ulcerado⁴

Diagnóstico inicial: (_____) Diagnóstico final: (_____)
Hemangioma¹ Congénito, Infantil, Eitelioide. Malformación vascular² Capilar, Linfática, Venosa, Arterial, Mixta. Otra³ Hiperplasia endotelial intravascular, Lago venoso

Anexo 2

Definición Operacional de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO
<i>Dependiente</i>		
Diagnóstico:		Nominal
Hemangioma	Neoplasia benigna, se desarrolla como una proliferación aberrante de células endoteliales, de etiología desconocida. Histológicamente muestran proliferación celular activa, con algunas mitosis y atipia celular leve.	
Malformación vascular	Son redes de vasos irregulares causadas por alteraciones en la morfogénesis vascular. Histológicamente están constituidas por endotelio maduro con agrandamiento progresivo aberrante de los vasos; presentan canales vasculares que recuerdan al vaso de origen con una capa simple de endotelio sin signos de proliferación, figuras mitóticas o atipia.	
Lago venoso	Es una ectasia vascular adquirida, constituida por una a tres vénulas dilatadas tortuosas, localizadas en la lámina propia superficial, las cuales se encuentran llenas de eritrocitos, rodeadas por una capa simple de células endoteliales planas y una pared delgada de escaso tejido conectivo con marcada elastosis senil o solar.	
HEPI	Proceso reactivo que consiste en una proliferación intravascular de numerosas proyecciones papilares constituidas por un centro de tejido conectivo fibrohialinizado poco celular con algunos capilares, rodeado por una capa simple o doble de células endoteliales sin atipia nuclear.	
<i>Independientes</i>		
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa Discreta
Sexo		Nominal

Características clínicas:		
Color	Información tomada de fuente secundaria de acuerdo a la impresión clínica del observador. Puede ser color rosa o igual a la mucosa adyacente (sin alteración del color), color rojo o violáceo.	Nominal
Localización	Zona anatómica (bucal) donde se encuentra la lesión	Nominal
Tiempo de evolución	Meses desde que el paciente notó la lesión	Cuantitativa Discreta
Características histológicas:		
Morfología celular	Fusiformes: células en forma de huso, aplanadas, delgadas Ovaladas: células en forma de óvalo, ligeramente más anchas que las fusiformes Poligonales: células de aspecto epitelioides o redondeadas	Nominal
Localización estromal	Zona de la muestra histológica donde se encuentra la lesión Lámina propia superficial: inmediatamente por debajo del epitelio y entre las crestas epiteliales Lamina propia profunda: por debajo de las crestas epiteliales y antes de llegar a la submucosa Submucosa: por debajo de la lámina propia profunda, puede afectar tejidos adyacentes como músculo y glándulas salivales Mixta: afección de lámina propia superficial y profunda o submucosa.	Nominal
Proliferación endotelial	Incremento en la división de células endoteliales	Nominal
Infiltrado inflamatorio	Acumulo de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos	Nominal
Tipo de vaso	Vaso sanguíneo: en su luz se observa la presencia de eritrocitos. Puede ser capilar si presenta una pared vascular simple y delgada; venoso constituido por 3 capas (adventicia, muscular –delgada. y endotelial);	Ordinal
		Nominal
		Ordinal

arterial: presenta 3 capas (adventicia, media e íntima-
con capa conjuntiva subendotelial-)

Vaso linfático: vasos de endotelio muy permeable,
pared vascular laxa; en su luz puede observarse la
presencia de linfa, algunos eritrocitos o encontrarse
vacío. En ocasiones se identifica su válvula.

Presencia de mitosis

Evaluada en campo de 10x. Menos de 3 mitosis
corresponde a lesión benigna

Nominal

Patrón de disposición

Forma en que se agrupan las células, puede ser en
lóbulos, de manera sólida o aleatoria

Nominal

Las definiciones operacionales referentes a diagnóstico se basaron en los criterios establecidos por la ISSVA 2014.