

C.Z.U.: 616.5-006.311.03-076(053.2)

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.36>

CONTROVERSE ȘI CERTITUDINI PRIVIND EVALUAREA HISTOPATOLOGICĂ ȘI IMUNOHISTOCHEMICĂ A HEMANGIOAMELOR INFANTILE

Mihail PARNOV, ORCID: 0009-0004-2565-8877¹,**Anca Maria CIMPEAN**, ORCID: 0000-0002-9530-022X²,**Mihaela COZMA**, ORCID: 0000-0001-8000-3321¹,**Vergil PETROVICI**, ORCID: 0000-0001-8352-4202¹,**Eugen MELNIC**, ORCID: 0009-0000-9222-544X¹¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“,²Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș“, Timișoara, Româniae-mail: mihail.parnov@usmf.md

Rezumat.

Hemangioamele infantile sunt cele mai frecvente tumori benigne vasculare la copii, cu incidență crescută în perioada neonatală, în special la prematuri. Deși sunt autolimitante, etiopatogenia lor rămâne incomplet elucidată, implicând factori genetici, epigenetici și perinatali (hipoxie, prematuritate). Originea placentară a celulelor endoteliale tumorale este susținută de similitudinile imunofenotipice cu vasele placentare și de expresia unor markeri precum GLUT-1.

Profilul imunohistochimic variază în funcție de faza evolutivă: în faza proliferativă predomină expresia VEGF, PCNA, CD31 și CD34; în fazele involutivă și involuată apar modificări regresive, inclusiv apoptoză, hialinizare și transformare adipocitară. Markerii diferiți între faze permit diagnostic diferențial față de alte entități vasculare benigne sau maligne.

Analiza histopatologică detaliată și identificarea markerilor cheie rămân esențiale pentru diagnosticul, clasificarea corectă și managementul terapeutic al hemangioamelor infantile.

Cuvinte cheie: hemangiom infantil, imunohistochimie, vasculogeneză, VEGF, GLUT-1, tumori vasculare benigne.

Summary. Controversies and certainties in the histopathological and immunohistochemical evaluation of infantile hemangiomas.

Infantile hemangiomas are the most common benign vascular tumors of childhood, with a high incidence in the neonatal period, especially in preterm infants. Although typically self-limiting, their etiopathogenesis remains incompletely understood, involving genetic, epigenetic, and perinatal factors (e.g., hypoxia, prematurity). A placental origin of the endothelial tumor cells is supported by immunophenotypic similarities to placental vessels and consistent GLUT-1 expression.

The immunohistochemical profile varies depending on the evolutionary phase: the proliferative phase shows predominant expression of VEGF, PCNA, CD31, and CD34; the involutive and involuted phases are marked by regressive changes, including apoptosis, hyalinization, and adipocytic transformation. These differential markers are useful in distinguishing infantile hemangiomas from other benign or malignant vascular entities.

Detailed histopathological examination and identification of key immunohistochemical markers remain essential for accurate diagnosis, classification, and treatment planning in infantile hemangiomas.

Keywords: infantile hemangioma, immunohistochemistry, vasculogenesis, VEGF, GLUT-1, benign vascular tumors.

Резюме. Противоречия и достоверные данные в гистологической и иммуногистохимической оценке инфантильных гемангиом.

Инфантильные гемангиомы – наиболее распространённые доброкачественные сосудистые опухоли у детей, особенно у новорождённых и недоношенных. Хотя эти образования часто регрессируют самостоятельно, их этиопатогенез остаётся до конца не выясненным и включает генетические, эпигенетические и перинатальные факторы (например, гипоксия, недоношенность). Предположительно, опухолевые эндотелиальные клетки имеют плацентарное происхождение, что подтверждается сходством иммунного фенотипа и экспрессией маркера GLUT-1.

Имуногистохимический профиль варьирует в зависимости от стадии развития: в пролиферативной фазе преобладает экспрессия VEGF, PCNA, CD31 и CD34; в фазах инволюции и регрессии наблюдаются апоптоз, гиалиноз и жировая трансформация. Эти маркеры важны для дифференциальной диагностики инфантильных гемангиом от других доброкачественных или злокачественных сосудистых поражений.

Детальная гистопатологическая оценка и определение ключевых иммуномаркеров остаются критичными для точной диагностики, классификации и планирования терапии инфантильных гемангиом.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, иммуногистохимия, васкулогенез, VEGF, GLUT-1, доброкачественные сосудистые опухоли.

Introducere.

Hemangioamele sunt cele mai frecvente tumori benigne la copii și adulți tineri, cu o incidență estimată de 5-10% la nou-născuți. În cazul prematurilor cu greutatea mai mică de 1000 g, frecvența crește la 22-30%, iar la copiii sub un an ajunge la aproximativ 10% [1]. Majoritatea localizărilor sunt la nivelul capului și gâtului (aproximativ 60%), urmate de trunchi (25%) și extremități (15%), cu o predominanță clară la sexul feminin, raportul fete:băieți variind între 3:1 și 5:1 [2].

Deși aceste leziuni sunt extrem de frecvente, etiologia lor rămâne incomplet elucidată. Studiile moleculare au arătat că celulele endoteliale din hemangioame sunt clonale, sugerând existența unei modificări intrinseci care ar putea declanșa o proliferare excesivă [3].

În literatura de specialitate au fost identificați mai mulți factori de risc asociați apariției hemangiomului, printre care vârsta reproductivă a mamei, hipertensiunea gestațională și greutatea mică la naștere a sugarului [4,5]. Hipoxia este considerată un posibil factor declanșator al proceselor proliferative [6].

Hemangioamele, în general, sunt autolimitante, ele pot reprezenta provocări de diagnostic și tratament în funcție de localizare, faza de evoluție și subtipul histologic. Deși sunt adesea gestionate conservator, complexitatea lor biologică a determinat cercetări aprofundate asupra caracteristicilor celulare și moleculare. Înțelegerea patogenezei lor și a profilului imunohistochimic este esențială pentru a le diferenția de alte anomalii vasculare.

Scopul acestui studiu este de a sintetiza datele actuale privind caracteristicile histopatologice și imunohistochimice ale hemangioamelor infantile, identificând markerii specifici și variațiile lor în funcție de fazele evolutive.

Material și metode.

În acest studiu au fost utilizate publicații științifice recente din baze precum PubMed, Google Scholar și ScienceDirect. Analiza s-a realizat prin revizuirea literaturii științifice de specialitate și corelarea cu datele histopatologice și imunohistochimice din studiile anterioare, punând accent pe markerii exprimați în hemangioamele infantile în funcție de faza evolutivă (proliferativă, involutivă, involuată).

Rezultate și discuții.

Pentru o cât mai bună înțelegere a anomaliilor vasculare este important să existe o descriere a patternului și a compoziției histologice, precum și evoluția acestora. Tumorile vasculare sunt constituite din celule endoteliale dispuse sub formă de insule/plaje sau cu formare de lumene vasculare, adesea sunt asociate și cu prezența pericitelor. Pe lângă tumorile

vasculare mai sunt descrise în literatură leziuni vasculare proliferative tumor-like care în prezent sunt considerate leziuni reactive [7]. Tumorile vasculare benigne sunt hemangioamele sau angioamele de diferite tipuri.

Pentru o caracterizare corectă a anomaliilor vasculare, este necesară descrierea tabloului, structurii histologice și a evoluției acestor leziuni. Tumorile vasculare sunt alcătuite din celule endoteliale care se dispun fie în plaje solide, fie în structuri tubulare cu formare de lumene vasculare, fiind adesea asociate cu pericite. Pe lângă acestea, există și leziuni vasculare cu aspect proliferativ, de tip „tumor-like”, considerate în prezent procese reactive [7].

Expresia markerilor celulari și extracelulari în hemangiomul infantil variază în funcție de faza evolutivă a leziunii. În stadiul proliferativ, se evidențiază expresia puternică a markerilor de proliferare (PCNA), a factorilor proangiogenici precum VEGF și bFGF, precum și a colagenului de tip IV [12,13]. GLUT-1, marker extrem de specific pentru hemangiomul infantil, se exprimă constant în toate fazele, fiind absent din alte anomalii vasculare și leziuni reactive [17]. De asemenea, urokinaza, CD31 și factorul von Willebrand (vWF) sunt detectabili în toate etapele, însă intensitatea expresiei lor poate să scadă odată cu involuția [12–14].

În faza involutivă, expresia PCNA și VEGF dispăre aproape complet, iar nivelul bFGF scade semnificativ. E-selectina se exprimă în stadiile proliferative și poate fi prezentă slab în faza involutivă [11,15]. În schimb, inhibitorii de metaloproteinaze (TIMP) se pot evidenția doar în această etapă, sugerând un rol în stabilizarea și regresia leziunii. În hemangioamele complet involuate, rămân detectabili markeri structurali precum colagenul IV și merozina, în timp ce expresia markerilor proangiogenici și proliferativi este absentă [16].

Astfel, profilul imunohistochimic al hemangiomului infantil reflectă dinamica procesului biologic: de la activarea intensă a proliferării și angiogenezei în faza precoce, până la procesele de stabilizare și înlocuire cu țesut fibros și adipos în fazele tardive. Aceste variații sunt sintetizate în tabelul 1.

Tabelul 1.

Expresia markerilor celulari și extracelulari în diferite faze ale hemangiomului infantil [16].

Marker	Faza proliferativă	Faza involutivă	Involuat
PCNA	+	-	-
Urokinaza	+	+	+
VEGF	+	-	-

Colagen tip IV	+	+	+
bFGF	+	+↓	-
CD31	+	+	+↓
vWF	+	+	+↓
GLUT1	+	+	+
TIMP	-	+	-
E-Selectin	+	+↓	?
FcγRII	+	+	+
LeY	+	+	+
Merozina	+	+	+

Legenda:

+ = expresie prezentă;

- = absentă;

+↓ = expresie scăzută comparativ cu faza anterioară;

? = date incerte.

Analiza literaturii actuale evidențiază că hemangioamele infantile au un comportament evolutiv bine definit, reflectat atât morfologic, cât și imunohistochimic. În faza proliferativă, tumorile prezintă o arhitectură lobulară compactă, cu celule endoteliale imature, organizate sub formă structuri vasculare solide sau capilare strâns grupate, însoțite de pericite și frecvent de mastocite [12, 19, 20]. Prezența unui vas eferent sau aferent cu musculară îngroșată la periferia lobulilor este considerată un element histologic caracteristic, dar fără semnificație malignă [19].

La nivel molecular, această fază se caracterizează prin expresia crescută a markerilor de proliferare și angiogeneză, precum VEGF, PCNA, colagen IV, alături de CD31, CD34, vWF și GLUT-1, ultimul fiind considerat un marker imunohistochimic esențial, exprimat exclusiv în hemangioamele infantile și absent în alte leziuni vasculare benigne sau reactive [12–14, 17]. Reducerea expresiei VEGFR1 și activarea susținută a VEGFR2 sunt mecanisme moleculare majore în această etapă [9].

În fazele de involuție și involuată, se observă o scădere a densității celulare și o apariție treptată a vaselor cu lumen bine delimitat, urmate de apoptoză, hialinizarea stromei, îngroșarea membranei bazale și remodelare stromală prin înlocuirea cu țesut adipos și fibros. Se presupune că acest țesut adipos derivă din celule stem mezenchimale locale, implicând o componentă de diferențiere adipogenă [21].

Expresia markerilor imunohistochimici variază în funcție de faza evolutivă (tabelul 1), ceea ce permite o corectă încadrare etapizată a leziunii. De asemenea, aceste profiluri sunt de ajutor în diagnosticul diferențial față de alte tumori vasculare benigne (hemangioame

congenitale, capilare, microvenulare) sau maligne (hemangioendoteliom epitelioid, angiosarcom) [7, 13, 14, 19].

Datele histologice și imunohistochimice susțin ipoteza unei origini placentare a celulelor endoteliale din hemangiom, prin similaritatea expresiei genelor și markerilor cu vasele placentare. Această teorie este întărită de identificarea de mutații germinale rare în genele VEGFR2/KDR și TEM8/ANTXR1 [9], precum și de reproducerea tumorii în modele animale șoareci utilizând celule stem multipotente izolate din hemangiom [11].

În practica curentă, integrarea unui algoritm de evaluare bazat pe profilul histologic și imunohistochimic poate sprijini stadializarea precisă și diferențierea de alte entități vasculare. Astfel de algoritmi pot contribui la reducerea riscului de supradiagnosticare sau omisiune, în special în cazurile atipice.

Din punct de vedere terapeutic, înțelegerea expresiei markerilor precum VEGF a dus la dezvoltarea unor terapii țintite (ex. propranolol, anti-VEGF) în hemangioamele proliferative complicate [22]. Astfel, profilul imunohistochimic poate ghida și deciziile terapeutice, nu doar diagnosticul.

Limitările reviziei actuale derivă din eterogenitatea studiilor incluse și lipsa unui consens clar asupra unor markeri precum E-selectin sau LeY în practica de rutină. Este necesară standardizarea metodologiei imunohistochimice și validarea rezultatelor prin studii multicentrice.

Concluzii.

Hemangioamele infantile constituie un model unic de tumori vasculare benigne autolimitante, cu o evoluție predictibilă și un profil histopatologic și imunohistochimic distinct. Caracterizarea corectă a acestora necesită evaluare morfologică detaliată și utilizarea unui panel extins de markeri imunohistochimici, în special GLUT-1, VEGF, PCNA, CD31 și CD34, a căror expresie se modifică în funcție de stadiul evolutiv.

Cunoașterea dinamicii moleculare și a microambientului tumoral poate contribui la diferențierea hemangiomului infantil de alte entități vasculare și la orientarea deciziilor terapeutice. În plus, ipoteza originii placentare și implicarea mutațiilor genetice oferă noi direcții de cercetare privind etiopatogenia acestei afecțiuni.

Integrarea unui algoritm histo-imunohistochimic în practica diagnostică poate îmbunătăți acuratețea diagnosticului și prognosticul pacienților pediatrici. Se recomandă continuarea cercetărilor originale pentru validarea expresiei markerilor în loturi extinse și diversificate clinic.

Bibliografie.

1. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, et al. *A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck*. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):851-860.
2. Jung HL. *Update on infantile hemangioma*. Clin Exp Pediatr. 2021;64(11):559-572. doi:10.3345/cep.2020.02061
3. Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. *Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas*. J Clin Invest. 2001;107(6):745-752. doi:10.1172/JCI11432
4. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. *Strawberry hemangioma in preterm infants*. Pediatr Dermatol. 1986;3:331-332.
5. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, et al. *A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck*. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):851-860.
6. Pocock B, Boon LM, Vikkula M. *Molecular Basis of Vascular Birthmarks*. Semin Plast Surg. 2006;20(3):149-156. doi:10.1055/s-2006-949116
7. Steiner JE, Drolet BA. *Classification of Vascular Anomalies: An Update*. Semin Intervent Radiol. 2017;34(3):225-232. doi:10.1055/s-0037-1604295
8. Bischoff J. *Progenitor cells in infantile hemangioma* [published correction appears in J Craniofac Surg. 2009 Sep;20(5):1629-30]. J Craniofac Surg. 2009;20 Suppl 1(Suppl 1):695-697. doi:10.1097/SCS.0b013e318193d6ac
9. Jinnin M, Medici D, Park L, et al. *Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma*. Nat Med. 2008;14(11):1236-1246. doi:10.1038/nm.1877
10. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. *Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies*. Pediatrics. 2015;136(1):e203-e214. doi:10.1542/peds.2014-3673
11. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, et al. *Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice*. J Clin Invest. 2008;118(7):2592-2599. doi:10.1172/JCI33493
12. Khan ZA, Melero-Martin JM, Wu X, et al. *Endothelial progenitor cells from infantile hemangioma and umbilical cord blood display unique cellular responses to endostatin*. Blood. 2006;108(3):915-921. doi:10.1182/blood-2006-03-006478
13. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. *Cellular and extracellular markers of hemangioma*. Plast Reconstr Surg. 2000;106(3):529-538. doi:10.1097/00006534-200009030-00001
14. Chamli A, Aggarwal P, Jamil RT, et al. *Hemangioma*. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538232/>
15. Boscolo E, Bischoff J. *Vasculogenesis in infantile hemangioma*. Angiogenesis. 2009;12(2):197-207. doi:10.1007/s10456-009-9148-2
16. María Rosa Cordisco, *Vascular Anomalies in Childhood*, 2014, ISBN 978-987-33-4482-4
17. North PE, Waner M, Brodsky MC. *Are infantile hemangiomas of placental origin?*. Ophthalmology. 2002;109(4):633-634. doi:10.1016/s0161-6420(02)01071-0
18. Dosanjh A, Chang J, Bresnick S, et al. *In vitro characteristics of neonatal hemangioma endothelial cells: similarities and differences between normal neonatal and fetal endothelial cells*. J Cutan Pathol. 2000;27(9):441-450. doi:10.1034/j.1600-0560.2000.027009441.x
19. North PE, Mihm MC Jr. *Histopathological diagnosis of infantile hemangiomas and vascular malformations*. Facial Plast Surg Clin North Am. 2001;9(4):505-524.
20. Tan ST, Wallis RA, He Y, Davis PF. *Mast cells and hemangioma*. Plast Reconstr Surg. 2004;113(3):999-1011. doi:10.1097/01.prs.0000105683.10752.a6
21. Yu Y, Fuhr J, Boye E, et al. *Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution*. Stem Cells. 2006;24(6):1605-1612. doi:10.1634/stemcells.2005-0298
22. Léauté-Labrèze C, Hoeger PH, Mazereeuw-Hautier J, et al. *A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma*. N Engl J Med. 2015;372(8):735-746. doi:10.1056/NEJMoa1404710