

# Importância da GLUT1 no diagnóstico diferencial das anomalias vasculares

## *Importance of GLUT1 in differential diagnosis of vascular anomalies*

Tiago João da Silva Filho<sup>1</sup>, Denise Hélen Imaculada Pereira de Oliveira<sup>1</sup>, Ilmara de Souza Moura<sup>1</sup>,  
Layssa Karolinne da Silva Medeiros<sup>1</sup>, Amanda Katarinny Goes Gonzaga<sup>1</sup>,  
Veruska Lima Moura Brasil<sup>2</sup>, Lélia Maria Guedes Queiroz<sup>1</sup>

### Resumo

As anomalias vasculares (AVs) incluem um grupo de lesões distintas, como as máis formações congênicas e os tumores vasculares benignos ou malignos. Estas lesões podem apresentar características clínicas e histopatológicas semelhantes, ocasionando equívocos diagnósticos e terapêuticos. Uma investigação precisa e o uso de terminologia adequada são fundamentais para as decisões do profissional responsável pelo acompanhamento da evolução de uma AV. A isoforma 1 da proteína humana transportadora de glicose (GLUT1) tem sido proposta como uma ferramenta auxiliar para o estabelecimento de diagnóstico diferencial entre AVs, uma vez que representa um marcador sensível e específico para a identificação de hemangiomas da infância de qualquer órgão. Este estudo objetiva fazer uma revisão da literatura acerca desta proteína como ferramenta eficaz na identificação e no possível diagnóstico diferencial entre as diversas AVs.

**Palavras-chave:** máis formações vasculares; hemangioma; diagnóstico diferencial.

### Abstract

Vascular anomalies (VAs) include a group of distinct lesions, such as vascular system congenital malformations, as well as benign and malignant vascular tumors. These lesions may present similar clinical and histopathological features, leading to mistaken diagnoses and incorrect treatment choices. It is important that professionals responsible for monitoring the development of VAs conduct precise investigations and use the appropriate terminology. The human glucose transporter protein isoform 1 (GLUT1) has been proposed as a tool to aid in differential diagnosis between different VAs, given that it is a sensitive and specific marker for identification of infantile hemangiomas (HIs) in any organ. This article presents a review of the literature on this protein as an effective tool for identification and possible differential diagnosis between several VAs.

**Keywords:** vascular malformations; hemangioma; diagnosis differential.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Departamento de Odontologia, Natal, RN, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Departamento de Odontologia, Recife, PE, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Agosto 25, 2014. Aceito em: Fevereiro 06, 2015.

O estudo foi realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal (RN), Brasil.

## ■ INTRODUÇÃO

Anomalias vasculares (AVs) são lesões de natureza congênita ou adquirida, cujos componentes que predominam são as estruturas vasculares. São incluídas neste grupo todas as más formações congênitas do sistema vascular (MVs) e os tumores vasculares benignos e malignos<sup>1-4</sup>.

O HI é a anomalia vascular mais comum da infância e apresenta formação de vasos sanguíneos de arquitetura incompleta, que se apresentam circundados por células endoteliais hiperplásicas. Pode estar presente ao nascimento ou não, exibindo um padrão característico de proliferação, seguido de eventual involução espontânea<sup>1,5-7</sup>.

Uma investigação precisa e o uso de terminologia adequada são importantes para as decisões do profissional responsável durante o acompanhamento da evolução de uma AV. Em muitos casos, uma anamnese detalhada e o exame clínico podem definir o diagnóstico, porém outros métodos devem ser considerados, em casos de dúvida a partir dos dados clínicos existentes ou quando outra possibilidade de diagnóstico pode influenciar na terapia.

A proteína humana transportadora de glicose (GLUT1), identificada por North et al.<sup>8</sup>, tem se mostrado útil como ferramenta auxiliar para a avaliação do prognóstico de alguns tumores e o diagnóstico diferencial entre as AVs, uma vez que se trata de um marcador sensível e específico para a identificação de HIs de qualquer órgão.

Assim, este estudo se propõe, por meio de uma revisão da literatura, levantar informações sobre os HIs e a GLUT1, e discutir se, de fato, essa proteína pode ser considerada uma ferramenta eficaz na identificação de tais lesões.

## ■ REVISÃO DA LITERATURA

### **Anomalias vasculares**

Durante muito tempo, não houve consenso em relação a terminologia e classificação das AVs, gerando impacto negativo nas indicações terapêuticas, muitas vezes aplicadas de forma heterogênea e não parametrizada, elevando a possibilidade de iatrogenias<sup>9</sup>. As primeiras classificações adotadas para a categorização destas lesões apresentavam características puramente descritivas. Sucessivamente, foram substituídas pelas classificações baseadas em achados anatomopatológicos e embriológicos, e pelas características baseadas em seu comportamento biológico<sup>2,4</sup>.

Virchow<sup>10</sup> classificou pela primeira vez as anomalias vasculares, levando em consideração seu quadro

microscópico, em angioma simples, cavernoso e racemoso. De acordo com sua classificação, acreditava-se que cada um desses tipos poderia transformar-se em outro por proliferação celular ou dilatação dos vasos.

O termo “hemangioma” foi empregado durante anos, de forma ampla e indiscriminada, para designar AVs totalmente distintas quanto a sua gênese, características clínicas e histopatológicas, evolução e prognóstico<sup>11</sup>. Assim, os termos “hemangioma capilar” ou “hemangioma em morango” eram utilizados para designar o que atualmente se conhece como a forma superficial do HI, um tumor propriamente dito, geralmente desprovido de maior significado clínico e de consequências, na maioria das vezes, apenas cosméticas<sup>6,7,11</sup>.

Ao mesmo tempo, “hemangioma plano” era a denominação do que hoje é classificado como mancha em vinho-do-porto, uma MV, na quase totalidade dos casos, presente ao nascimento, com crescimento proporcional ao desenvolvimento da criança, de caráter permanente, podendo associar-se a síndromes diversas, como a síndrome de Bean e a síndrome de Mafucci. Além disso, adjetivos, como cavernoso – um termo descritivo histológico e que deve ser preservado com esse fim –, referiam-se a características clínicas como a cor azulada sugestiva de lesões profundas<sup>7,9</sup>. Dessa forma, lesões de naturezas diferentes – como a forma profunda do HI, que regride espontaneamente, e as MVs subcutâneas, permanentes –, que apresentam em comum apenas a coloração azulada, eram igualmente caracterizadas como cavernosas.

Em 1982, Mulliken e Glowacki<sup>1</sup> propuseram uma nova classificação das lesões vasculares baseada nas manifestações clínicas, no quadro histopatológico e na história natural, distinguindo-as em “hemangiomas” e “más formações vasculares”.

A falta de classificação diagnóstica aceita internacionalmente não permitia a padronização terapêutica adequada, dificultando a criação de condutas protocoladas, além de comprometer a comparação entre diferentes opções de tratamento<sup>9</sup>. Em função disso, em 1996, a classificação de Mulliken e Glowacki foi revista, e criou-se uma nova classificação, adotada como oficial pela Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares (ISSVA), que divide as lesões vasculares em dois grupos: tumores e más formações vasculares<sup>2</sup>.

Na atualidade, a classificação baseada no aspecto biológico é adotada internacionalmente. Baseia-se na correlação entre comportamento biológico celular e evolução clínica, com impacto direto no tipo de tratamento a ser definido<sup>9</sup>. No entanto, o uso de

nomenclaturas antigas persiste, causando diagnósticos e, conseqüentemente, tratamentos incorretos<sup>12,13</sup>.

Hassenein et al.<sup>12</sup> verificaram, no banco de dados PubMed, todas as publicações que continham o termo “hemangioma” no título/resumo, durante o ano de 2009, excluindo os estudos com temática veterinária. Levando em consideração a classificação proposta pelo ISSVA, os autores constataram que o termo “hemangioma” foi utilizado de maneira incorreta em 71,3% das publicações. Os pacientes cujas lesões eram erroneamente classificadas eram mais propensos a receber tratamento incorreto (20,6%), enquanto que aqueles que tiveram suas lesões classificadas de acordo com o proposto pelo ISSVA apresentaram 0,0% de conduta incorreta durante o tratamento. Além disso, a média de idade dos pacientes era menor nos estudos que utilizavam tal classificação (4,1 meses) do que nos estudos que não a utilizavam (36,1 anos).

Assim, como todas as classificações, esta não é absoluta. Porém, sua simplicidade e relevância clínica possibilitaram um avanço importante na abordagem das anomalias vasculares.

### Hemangioma da infância

O HI é o tumor vascular mais comum, afetando cerca de 10% de todos os infantes com um ano de idade<sup>6,14</sup>. Ocorre mais frequentemente em bebês prematuros, caucasianos, do sexo feminino, com baixo peso ao nascimento, chegando a 30% em neonatos com menos de 1.000 g<sup>15</sup>. Fatores de risco maternos incluem idade avançada, pré-eclâmpsia e anormalidades placentárias<sup>16</sup>.

Tipicamente, surgem entre duas semanas e dois meses de vida, podendo ser simples ou múltiplos, envolver um ou vários sistemas, e ser focal ou regional<sup>17</sup>. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam lesões únicas, sendo rara a presença de quatro ou mais lesões. A pele é o órgão mais comumente acometido e as regiões de cabeça e pescoço (60%), e tronco (25%) são as mais afetadas. O tamanho pode variar de poucos milímetros até vários centímetros<sup>18,19</sup>.

Apesar de sua elevada incidência, a etiologia dos HIs ainda é incerta. No entanto, uma possível origem placentária foi defendida por North et al.<sup>20</sup>, que investigaram, em seu estudo, as possíveis similaridades entre os vasos sanguíneos presentes nos HIs e na placenta. Para esta investigação, utilizaram marcadores vasculares que apresentam imunopositividade em placenta, dentre os quais, GLUT1, Lewis Y, merosina e *Fcy receptor II* (receptor para imunoglobulina G-2). Foram então avaliadas diferentes AVs, incluindo 66 casos de “hemangiomas”, além de tumores malignos de origem não vascular e amostras

de placenta. Foi então observada a coexpressão dos quatro marcadores entre HIs e placenta, não sendo observados níveis de expressão nas outras lesões, o que, segundo os autores, implica em uma relação íntima entre essas duas entidades, sugerindo uma associação na origem do tumor<sup>20</sup>.

Clinicamente, a história natural do HI é dividida em três fases: a inicial, de crescimento ou fase proliferativa, seguida da regressão espontânea ou fase involutiva, e uma terceira fase de equilíbrio final ou fase involuída<sup>1,5,13,21</sup>.

Durante a proliferação, o tumor se caracteriza como lesão sólida, compressível, que apresenta aumento de temperatura, bem delimitada e com sinais de hiperfluxo. Eventualmente, pode ser observado aumento da vascularização peritumoral, o que explica o aumento de volume aos esforços e ao chorar<sup>22,23</sup>. Histologicamente, observam-se agregados de células endoteliais proliferativas constituindo cordões sólidos e massas, por vezes com formação de pequenos lumens vasculares (Figura 1). Essas células tendem a se agrupar formando lóbulos separados por finos feixes de tecido conjuntivo. Nenhum dos lóbulos é encapsulado ou fibrótico, e muitos contêm tecido normal e uma artéria alimentadora. Podem ser evidenciados ainda trombose e depósitos de hemossiderina, que se apresentam limitados às áreas de ulceração ou inflamação aguda. Pericitos, fibroblastos e, particularmente, mastócitos são numerosos na fase tardia da proliferação<sup>7</sup>.

Nessa fase, o tumor cresce de maneira rápida, podendo assumir dimensões consideráveis em proporção ao tamanho da criança. Dependendo de sua localização, pode causar comprometimento funcional, estético e psíquico. O crescimento neoplásico pode causar necrose da lesão por insuficiência vascular, principalmente em suas porções centrais, levando a ulcerações de repetição, sangramentos e processos infecciosos locais, fatores que não exibem relação com o potencial de regressão da lesão. A fase proliferativa é mais pronunciada nos primeiros três a seis meses de

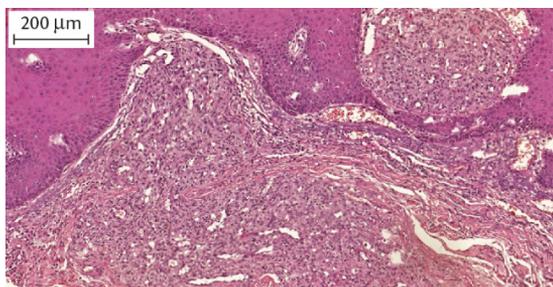


Figura 1. Fotomicrografia demonstrando as características histopatológicas (H/E) do HI - Panoramic Viewer 1.15.2 (3DHISTECH® Kft. 29-33, Konkoly-Thege M. str. Budapest, Hungary, H-1121).

vida, e o tumor alcança, na maior parte dos casos, suas dimensões máximas por volta dos nove aos 12 meses, podendo estender-se até o segundo ano de vida<sup>5,23</sup>.

A fase de involução é caracterizada pela diferenciação das células mesenquimais em adipócitos e as células endoteliais que circundam os pequenos lumens vasculares sofrem apoptose, levando à mudança de coloração (do vermelho vivo ao pálido ou cinza) e consequente resolução da lesão<sup>24</sup>. Estima-se que o ritmo de involução seja de 10% ao ano e que cerca de 70% das lesões já estejam involuídas aos sete anos de idade. Uma vez estabilizada essa fase, considera-se o hemangioma involuído<sup>23</sup>. Essa fase não implica obrigatoriamente em retorno à normalidade, uma vez que, no local da lesão, podem permanecer sequelas, como tumor residual, atrofia cutânea, áreas cicatriciais, telangiectasias, hipo ou hiperchromia cutânea, alopecia e irregularidades de contorno<sup>13</sup>.

Embora classicamente diagnosticados por seu histórico, exame físico e curso clínico previsível, HIs biopsiados são as únicas lesões vasculares que apresentam marcação positiva para a GLUT1 e demonstram maior volume de células endoteliais<sup>25</sup>. Estima-se que apenas de 10 a 20% dos HI precisam realmente ser tratados<sup>13</sup>. Para a maioria dos casos, não é necessária qualquer intervenção e as lesões regredem espontaneamente. A pele ou a mucosa que recobre a lesão pode apresentar atrofia leve, palidez e, finalmente, resolução da telangiectasia vascular<sup>5</sup>.

Eventualmente, a história natural dos HIs demonstra complicações e, por vezes, apenas o acompanhamento sem intervenção se torna impossível. Durante a fase proliferativa, a ulceração é a complicação mais comum. A localização anatômica é importante e, além disso, muitas complicações estão relacionadas a esse parâmetro, como, por exemplo, a compressão pelo crescimento tumoral de estruturas importantes, como na região parotídea, comprometimento da via respiratória e tumores localizados em área orbital e de pálpebra<sup>5</sup>. O tratamento deve considerar a idade do paciente, o tamanho, o número e a localização das lesões, o estágio evolutivo e a presença de outros sintomas associados<sup>22</sup>.

Os hemangiomas também podem se apresentar na forma congênita, diferindo do HI por se apresentarem completamente formados ao nascimento. Os hemangiomas congênitos são classificados em hemangiomas congênitos rapidamente involutivos (HCRI) ou hemangiomas congênitos não involutivos (HCNI)<sup>21</sup>.

Por muito tempo, estas entidades foram consideradas variantes dos HIs; no entanto, alguns estudos têm demonstrado diferenças histopatológicas e do

imunofenótipo entre esses dois grupos, fazendo com que poucos provavelmente façam parte do mesmo espectro de lesões<sup>8,21</sup>. North et al.<sup>26</sup> demonstraram em seu estudo que há expressão positiva de GLUT1 nos HI, porém esta positividade não é demonstrada nos hemangiomas congênitos, categorizando-os então como lesões distintas.

### **Isoforma1 da proteína humana transportadora de glicose (GLUT1)**

A glicose é a principal fonte de energia e é um substrato importante para a síntese de proteínas e lipídeos em células de mamíferos. Fornece energia na forma de ATP através da glicólise e do ciclo de ácido cítrico (ciclo de Krebs), e na forma de NADPH pela via da pentose fosfato. Também é utilizada na síntese de glicerol e para a produção de triglicerídeos, e proporciona intermediários para a síntese de aminoácidos não essenciais<sup>27</sup>.

Nos mamíferos, uma vez que os níveis de glicose no sangue estejam mantidos dentro de uma estreita gama de mecanismos de homeostase, a maioria das células recebe glicose a partir do fluido intersticial por um processo de transporte passivo, a difusão facilitada, impulsionada pelo gradiente de concentração para o interior celular através da membrana plasmática<sup>28</sup>. Apenas em células epiteliais com bordas em escova do intestino delgado e dos túbulos contorcidos proximais dos rins, a glicose é absorvida, ou reabsorvida, contra seu gradiente eletroquímico, por um mecanismo de transporte ativo secundário, a bomba de sódio e potássio<sup>27</sup>.

Os processos de transporte de glicose são mediados por duas famílias distintas de transportadores de glicose estruturalmente relacionados. O processo de transporte passivo facilitado é mediado pela família das proteínas facilitadoras do transporte de glicose (GLUTs) e o transporte ativo é mediado pela família de proteínas cotransportadoras dependentes de sódio (SGLTs)<sup>29-31</sup>.

As GLUTs apresentam peso molecular entre 50 e 60 kDa e são denominadas GLUT1 a 12, HMIT-H+ – ligado ao mio-inositol – e GLUT14, de acordo com a ordem cronológica de caracterização<sup>31-33</sup>. A GLUT1 apresenta-se, em humanos, com 492 aminoácidos e peso molecular de 54 kDa, aproximadamente<sup>27</sup>.

Uma ampla pesquisa do genoma no GenBank indicou que as GLUT1-12 e HMIT podem representar todos os membros de facilitadores do transporte passivo de glicose em humanos<sup>29</sup>. A análise destas proteínas indica que esta família de transportadores apresenta uma estrutura terciária de 12 domínios transmembranares hidrofóbicos. Esses domínios

são conectados por segmentos hidrofílicos intra e extracelulares, e possuem porções terminais  $\text{NH}_2$  e  $\text{COOH}$  citoplasmáticas (Figura 2)<sup>31,34,35</sup>. Comparações de sequência de todos os membros da família mostram que as sequências são mais conservadoras nas regiões transmembranares, sugerindo que esses domínios são responsáveis pela característica comum a todas as GLUTs, que é a capacidade de transportar a glicose<sup>27,36</sup>. Esses dados sugerem que os aminoácidos conservados desempenham papéis importantes na ligação ao substrato e/ou na alteração de conformação durante o processo de transporte. Ademais, a presença de áreas comuns sugere que esta família pode ter origem a partir de um gene ancestral comum<sup>27</sup>.

As regiões mais divergentes são os *loops* 1 e 9, e as duas regiões terminais, sugerindo que esses domínios sejam responsáveis pela especificidade de cada isoforma, tais como localização celular, características cinéticas, regulação hormonal e imunogenicidade<sup>27,36</sup>.

### GLUT1 no diagnóstico diferencial das AVs

A GLUT1 é altamente expressa em endotélio microvascular de tecidos de barreira, em que o fluxo seletivo de glicose do sangue para os tecidos é de extrema importância, tais como sistema nervoso central (SNC), retina, íris, músculo ciliar, endoneuro – trata-se de uma trama delicada de tecido conjuntivo frouxo que envolve cada fibra nervosa de nervos periféricos – e placenta<sup>8,37-39</sup>, podendo desempenhar um papel vital para a entrada de glicose nestes tecidos firmemente protegidos<sup>37</sup>. Também é observada expressão em eritrócitos, correspondendo a cerca de 5% das proteínas de membrana deste tipo celular, centros germinativos dos tecidos linfoides e túbulos renais, além de tecido adiposo e algumas células hepáticas<sup>27,37-39</sup>.

Essa proteína não é expressa na vasculatura de qualquer outro tecido normal ou tumor vascular.

Não apresenta relação com atividade mitótica e é considerada um marcador sensível e específico para diagnóstico do HI, mostrando-se presente em todas as suas diferentes fases evolutivas<sup>2,4</sup> (Figura 3).

North et al.<sup>8</sup> realizaram um estudo sobre a marcação imuno-histoquímica de GLUT1 em diferentes anomalias vasculares. Eles encontraram intensa imunorreatividade para GLUT1 nos HIs, demonstrando mais de 50% de marcação nas células endoteliais dos microvasos lesionais, em 97% dos casos. Além disso, não foi observada imunorreatividade para GLUT1 em nenhum outro tipo de AV. Esses achados estabeleceram a GLUT1 como um marcador altamente sensível e específico para a identificação de HIs de qualquer órgão.

MO et al.<sup>40</sup> verificaram que havia deficiência de uma terminologia adequada para as anomalias vasculares hepáticas. Diante disso, realizaram um estudo com 19 casos, utilizando diversos marcadores vasculares, incluindo a GLUT1. Seus resultados indicaram que há dois distintos grupos de lesões vasculares hepáticas em neonatos e crianças: o HI hepático, que apresenta positividade para GLUT1, e as MVs hepáticas, que são GLUT1 negativas. Desta maneira, os autores concluíram que a GLUT1 se apresenta como uma eficiente ferramenta na distinção entre HIs e MVs hepáticos.

Johann et al.<sup>41</sup>, objetivando verificar a acurácia do diagnóstico histológico de “hemangiomas”, MVs e granulomas piogênicos (GP) orais, investigaram a imunexpressão da GLUT1 nessas anomalias. Foi observado que nenhum dos casos de lesões vasculares benignas orais apresentou imunopositividade para GLUT1. Os casos diagnosticados inicialmente como hemangiomas orais mostraram negatividade para GLUT1, sendo então reclassificados, através de uma análise mais detalhada dos casos. Além disso,

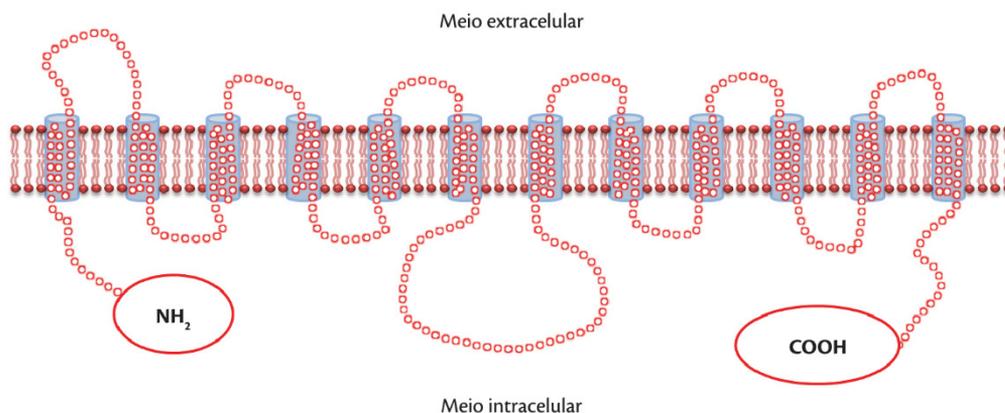


Figura 2. Estrutura molecular bidimensional da GLUT1.

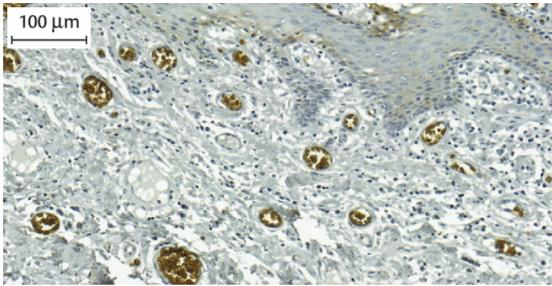


Figura 3. Fotomicrografia demonstrando a imunoposição da GLUT-1 no HI - Panoramic Viewer 1.15.2 (3DHISTECH® Kft. 29-33, Konkoly-Thege M. str. Budapest, Hungary, H-1121).

todos os casos que foram inicialmente classificados como GPs e MVs foram imunonegativos para essa proteína, o que demonstrou a eficácia da análise histológica para estas lesões.

Osaki et al.<sup>42</sup> realizaram um estudo com anomalias vasculares orbitais. Foram utilizados, no estudo, dez casos de HIs e dez casos de lesão venosa encapsulada cavernosa ou MVs orbitais. Foi observado que todos os casos de HIs apresentaram positividade para GLUT1, enquanto que nenhum dos casos de MVs apresentou tal positividade. De acordo com os autores, a imunopositividade para GLUT1 observada apenas nos HIs destacou uma diferença essencial, uma vez que este marcador melhorou a precisão diagnóstica, principalmente quando as áreas sólidas dos HIs, em fase tardia, sofrem transformação em canais vasculares ectásicos, mas ainda assim apresentam-se GLUT1 positivas.

Oliveira et al.<sup>43</sup> analisaram a expressão imuno-histoquímica de 30 casos diagnosticados inicialmente como “hemangiomas” e 30 casos diagnosticados como GP orais. A partir do teste imuno-histoquímico, foi verificado que apenas sete dos casos de “hemangiomas” tratava-se de HIs verdadeiros. Os espécimes GLUT1 negativos foram então reclassificados em GP (dez) e MV (13) orais. Nenhum dos casos de GP apresentou positividade para GLUT1, sendo então mantido o seu diagnóstico histológico inicial. Dessa maneira, os autores concluíram que apenas as características histopatológicas não são suficientes para o correto diagnóstico dos HIs orais.

## ■ DISCUSSÃO

As AVs são distúrbios de vasculogênese, angiogênese ou linfangiogênese, e estão entre as anormalidades pediátricas mais comuns<sup>44</sup>, com maior frequência relativa representada pelos hemangiomas<sup>1,21</sup>. Apesar de sua elevada frequência, uma falta de padronização

permanece entre os clínicos e patologistas em relação à sua terminologia. Um mesmo nome pode ser aplicado a diferentes entidades e, por outro lado, a mesma lesão pode ser atribuída a diferentes categorias por diferentes profissionais da saúde. O termo “hemangioma” tem sido frequentemente utilizado para uma grande variedade de AVs<sup>7,12,18</sup>. Tal confusão terminológica pode contribuir tanto para incoerências no acompanhamento clínico dos pacientes quanto para o surgimento de vieses em estudos nessa área<sup>12,45</sup>.

Embora quase 20 anos tenham se passado depois do estabelecimento da classificação proposta pelo ISSVA, erros de nomenclatura ainda são recorrentes<sup>12</sup>. A identificação correta do tipo de anomalia vascular é essencial, não apenas devido às suas características clínicas, radiográficas e patológicas, e à sua morbidade, mas também devido a suas diferentes formas de tratamento<sup>9</sup>.

A designação do termo “hemangioma” para uma variada gama de AVs não é o único problema na hora de designar um nome para essas lesões. Uma variedade de subclassificações e neologismos não parametrizados é observada ainda na atualidade, dificultando a padronização da terminologia e, em consequência, o diagnóstico e o tratamento.

O tratamento adequado se inicia com o correto diagnóstico, uma vez que um número significativo de pacientes portadores de lesões vasculares recebe tratamento ineficaz e potencialmente lesivo em função de diagnósticos errôneos<sup>46</sup>.

Muitos pacientes recebem tratamento correto, mesmo quando a lesão é erroneamente diagnosticada. No entanto, designações incorretas estão associadas ao grande risco de o paciente receber um tratamento inadequado<sup>12</sup>.

O diagnóstico diferencial histológico entre as diferentes AVs, principalmente entre HIs, GPs e MVs, pode ser difícil, uma vez que o HI, em sua fase proliferativa e apresentando inflamação, se assemelha muito com os casos de GP. Por outro lado, na fase de involução, semelhanças histológicas com os casos de MVs podem ser observadas. Assim, a obtenção de informações clínicas bem descritas e uma anamnese detalhada se fazem bastante importantes. Além disso, a utilização de biomarcadores com finalidade de contribuir para o diagnóstico diferencial, assim como a reclassificação dessas lesões, quando necessário, deve ser realizada<sup>8,41,47-51</sup>.

De acordo com Younes et al.<sup>38</sup>, a continuidade da imunoposição da GLUT1 nas lesões em sua fase proliferativa poderia ser explicada pelo aumento da atividade proliferativa e da necessidade energética,

uma vez que essa proteína é capaz de transportar glicose e, ademais, outras moléculas. No entanto, a persistência da presença dessa proteína nas células dessa lesão em fase involuída implica que sua expressão não estaria relacionada a uma adaptação temporária causada por uma necessidade de glicose para suportar sua alta taxa proliferativa, mas sim caracteriza a especificidade desse marcador na identificação dos HIs<sup>8</sup>.

A partir da imunomarcagem negativa para GLUT1 em casos de AVs pensadas como HIs, uma alternativa é a reclassificação dessas lesões em outras entidades, tomando como base as características clínicas e histopatológicas preestabelecidas na literatura<sup>2,8,20,25,26,52</sup>. Essa atitude se faz de extrema importância, principalmente na hora de propor o tratamento a ser aplicado, uma vez que os HIs geralmente apresentam uma involução espontânea, condição não esperada nos casos de GPs e MVs<sup>12,41</sup>.

Diversos estudos que analisaram a expressão da GLUT1 em amostras diagnosticadas histopatologicamente como HIs<sup>20,26,40,42,53-57</sup> demonstraram que todos os casos analisados eram imunopositivos para esta proteína, reforçando o conceito defendido por North et al.<sup>8</sup>, quando esta foi consagrada como marcador sensível e específico para a identificação dos HIs.

Por outro lado, alguns estudos<sup>41,43,58-60</sup> demonstraram que nem todos os espécimes diagnosticados histopatologicamente como “hemangiomas” apresentavam imunopositividade para a proteína GLUT1 e, em todos esses estudos, foi levado em consideração o fato de que se tratava de HIs verdadeiros apenas aquelas amostras GLUT1 positivas, evidenciando que, ao longo dos anos, esse marcador tem sido amplamente utilizado para fins de diagnóstico, além de ter ratificadas a sua eficácia e a sua confiabilidade como marcador diagnóstico.

entre os profissionais e a possibilidade de pesquisas mais fidedignas e parametrizadas.

## REFERÊNCIAS

- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(3):412-22. <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-198203000-00002>. PMID:7063565.
- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol.* 1997;13:375-423. PMID:9551150.
- Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol.* 2000;136(7):905-14. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.136.7.905>. PMID:10890993.
- Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Introduction: ISSVA classification. New York: Cambridge University Press; 1997. [citado 2014 abr 23]. [http://assets.cambridge.org/97805218/48510/excerpt/9780521848510\\_excerpt.pdf](http://assets.cambridge.org/97805218/48510/excerpt/9780521848510_excerpt.pdf).
- Tucci FM, De Vincentiis GC, Sitzia E, Giuzio L, Trozzi M, Bottero S. Head and neck vascular anomalies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(Suppl 1):S71-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876\(09\)70014-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876(09)70014-X). PMID:20114160.
- Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999;341(3):173-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907153410307>. PMID:10403856.
- Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000;37(8):517-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840\(00\)80013-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-3840(00)80013-1). PMID:10955029.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000;31(1):11-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(00\)80192-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(00)80192-6). PMID:10665907.
- Hiraki PY, Goldenberg DC. Diagnosis and treatment of infantile hemangioma. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2010;25(2):388-97.
- Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000;37(8):518-84.
- Gontijo B, Silva CMR, Pereira LB. Hemangioma of infancy. *An Bras Dermatol.* 2003;78:651-73.
- Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(1):347-51. <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f95b83>. PMID:21200229.
- Lowe LH, Marchant TC, Rivard DC, Scherbel AJ. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know. *Semin Roentgenol.* 2012;47(2):106-17. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ro.2011.11.002>. PMID:22370189.
- Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periorbital capillary haemangioma--a systematic review. *Eye (Lond).* 2011;25(10):1277-83. <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2011.164>. PMID:21738233.
- Gampper TJ, Morgan RF. Vascular anomalies: hemangiomas. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(2):572-85, quiz 585, discussion 587-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-200208000-00032>. PMID:12142679.
- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, april 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(5):383-406.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to

## CONCLUSÕES

Pacientes portadores de AVs continuam sendo alvos de erros diagnósticos devido à complexidade observada na hora de diferenciar essas lesões. Muitos estudos ainda são realizados de forma não parametrizada, gerando vieses que podem comprometer os resultados e levantar informações incorretas. Dessa maneira, se faz importante que os centros de estudo e de diagnóstico façam uso da classificação proposta pelo ISSVA na hora de designar um novo caso, lançando mão de ferramentas como a GLUT1. Além disso, casos antigos devem ser revistos e, se necessário, reclassificados, visando a uma melhor comunicação

- race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1567-76. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.138.12.1567>. PMID:12472344.
18. Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(3):141-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s004050100318>. PMID:11374256.
  19. Fevurly, RD, Fishman, SJ. Vascular anomalies in pediatrics. *Surg Clin North Am.* 2012;92(3):769-800.
  20. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol.* 2001;137(5):559-70. PMID:11346333.
  21. Ballah D, Cahill AM, Fontalvo L, et al. Vascular anomalies: what they are, how to diagnose them, and how to treat them. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2011;40(6):233-47. PMID:21939817.
  22. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB, The Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(4):631-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(97\)70183-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(97)70183-X). PMID:9344205.
  23. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg.* 2009;20(Suppl 1):678-84. <http://dx.doi.org/10.1097/SCS.0b013e318193d6c1>. PMID:19190505.
  24. Yu Y, Fuhr J, Boye E, et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells.* 2006;24(6):1605-12. <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2005-0298>. PMID:16456130.
  25. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):875-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2003.10.670>. PMID:15153887.
  26. North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mihm MC Jr. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol.* 2001;137(12):1607-20. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.137.12.1607>. PMID:11735711.
  27. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics.* 2007;8(2):113-28. <http://dx.doi.org/10.2174/138920207780368187>. PMID:18660845.
  28. Widdas WF. Old and new concepts of the membrane transport for glucose in cells. *Biochim Biophys Acta.* 1988;947(3):385-404. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-4157\(88\)90001-9](http://dx.doi.org/10.1016/0304-4157(88)90001-9). PMID:3048400.
  29. Joost HG, Bell GI, Best JD, et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(4):E974-6. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00407.2001>. PMID:11882521.
  30. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):513-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-003-1202-0>. PMID:12748858.
  31. Machado UF, Schaen BD, Seraphim PM. Glucose transporters in the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):177-89. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000200004>. PMID:16767284.
  32. Wu X, Freeze HH. GLUT14, a duplicon of GLUT3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms. *Genomics.* 2002;80(6):553-7. <http://dx.doi.org/10.1006/geno.2002.7010>. PMID:12504846.
  33. Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(5):364-71. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607104028005364>. PMID:15449578.
  34. Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Mol Membr Biol.* 2001;18(4):247-56. <http://dx.doi.org/10.1080/09687680110090456>. PMID:11780753.
  35. Thorens B, Charron MJ, Lodish HF. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care.* 1990;13(3):209-18. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.13.3.209>. PMID:2407476.
  36. Kasanicki MA, Pilch PF. Regulation of glucose-transporter function. *Diabetes Care.* 1990;13(3):219-27. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.13.3.219>. PMID:2407477.
  37. Takata K, Kasahara T, Kasahara M, Ezaki O, Hirano H. Erythrocyte/HepG2-type glucose transporter is concentrated in cells of blood-tissue barriers. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;173(1):67-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(05\)81022-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(05)81022-8). PMID:2256938.
  38. Younes M, Brown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer.* 1997;80(6):1046-51. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970915\)80:6<1046::AID-CNCR6>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970915)80:6<1046::AID-CNCR6>3.0.CO;2-7) PMID:9305704.
  39. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr.* 2003;89(1):3-9. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN2002763>. PMID:12568659.
  40. Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol.* 2004;35(2):200-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2003.09.017>. PMID:14991538.
  41. Johann AC, Salla JT, Gomez RS, Aguiar MC, Gontijo B, Mesquita RA. GLUT-1 in oral benign vascular lesions. *Oral Dis.* 2007;13(1):51-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01246.x>. PMID:17241430.
  42. Osaki TH, Jakobiec FA, Mendoza PR, Lee Y, Fay AM. Immunohistochemical investigations of orbital infantile hemangiomas and adult encapsulated cavernous venous lesions (malformation versus hemangioma). *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013;29(3):183-95. <http://dx.doi.org/10.1097/IOP.0b013e31828b0f1f>. PMID:23584448.
  43. Oliveira DH, Silveira EJ, Medeiros AM, Alves PM, Queiroz LM. Study of the etiopathogenesis and differential diagnosis of oral vascular lesions by immunoeexpression of GLUT-1 and HIF-1 $\alpha$ . *J Oral Pathol Med.* 2014;43(1):76-80. <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12092>. PMID:23734967.
  44. Tasnádi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. *Semin Vasc Surg.* 1993;6(4):200-3. PMID:8305974.
  45. Al-Adnani M, Williams S, Rampling D, Ashworth M, Malone M, Sebire NJ. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system. *J Clin Pathol.* 2006;59(12):1278-82. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.038240>. PMID:16751300.
  46. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin.* 1998;16(3):455-88. [http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70246-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70246-1). PMID:9704205.
  47. Freitas TM, Miguel MC, Silveira EJ, Freitas RA, Galvão HC. Assessment of angiogenic markers in oral hemangiomas and pyogenic granulomas. *Exp Mol Pathol.* 2005;79(1):79-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2005.02.006>. PMID:16005715.
  48. Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L. GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *Br J Plast Surg.* 2005;58(3):348-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2004.05.029>. PMID:15780229.
  49. Seo J, Utumi ER, Zambon CE, et al. Escleroterapia de hemangioma labial. *Rev Odonto.* 2009;17(34):106-112.
  50. Buckmiller LM, Richter GT, Suen JY. Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and

- neck. *Oral Dis.* 2010;16(5):405-18.<http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01661.x>. PMID:20233314.
51. Vasconcelos MG, Alves PM, Vasconcelos RG, Silveira ÉJ, Medeiros AM, Queiroz LM. Expression of CD34 and CD105 as markers for angiogenesis in oral vascular malformations and pyogenic granulomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(8):1213-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-010-1472-z>. PMID:21221622.
  52. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(6):495-510.<http://dx.doi.org/10.1007/s10024-003-2134-6>. PMID:15018449.
  53. Li Q, Yu Y, Bischoff J, Mulliken JB, Olsen BR. Differential expression of CD146 in tissues and endothelial cells derived from infantile haemangioma and normal human skin. *J Pathol.* 2003;201(2):296-302.<http://dx.doi.org/10.1002/path.1443>. PMID:14517847.
  54. Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F, Stoler MH, Folpe AL, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):559-68.<http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200405000-00001>. PMID:15105642.
  55. Drut RM, Drut R. Extracutaneous infantile haemangioma is also GLUT1 positive. *J Clin Pathol.* 2004;57(11):1197-200.<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2003.012682>. PMID:15509684.
  56. Nguyen VA, Fürhapter C, Romani N, Weber F, Sepp N. Infantile hemangioma is a proliferation of beta 4-negative endothelial cells adjacent to HLA-DR-positive cells with dendritic cell morphology. *Hum Pathol.* 2004;35(6):739-44.<http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2004.02.005>. PMID:15188141.
  57. Itinteang T, Tan ST, Jia J, et al. Mast cells in infantile haemangioma possess a primitive myeloid phenotype. *J Clin Pathol.* 2013;66(7):597-600.<http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201096>. PMID:23559352.
  58. Dyduch G, Okoń K, Mierzyński W. Benign vascular proliferations - an immunohistochemical and comparative study. *Pol J Pathol.* 2004;55(2):59-64. PMID:15469208.
  59. Srinivasan B, Ethunandan M, Van der Horst C, Markus AF. Intraosseous 'haemangioma' of the zygoma: more appropriately termed a venous malformation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(10):1066-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2009.05.010>. PMID:19574025.
  60. Patiño-Seijas B, Lorenzo-Franco F, Rey-Sanjurjo JL, González-Cuesta M, López-Cedrún Cembranos JL. Vascular Lesions: GLUT-1

expression as a diagnostic tool to discriminate tumors from malformations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(10):2333-42.<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2011.11.013>. PMID:22330334.

#### Correspondência

Tiago João da Silva Filho  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN  
Av. Sen. Salgado Filho, 1787 – Lagoa Nova  
CEP 59056-000 – Natal (RN), Brasil  
Tel.: (84) 32154138 / (84) 98200469  
E-mail: tiagojoaof@gmail.com

#### Informações sobre os autores

TJSF – Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).  
DHIPO – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).  
ISM – Graduanda em Odontologia na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).  
LKSM – Graduanda em Odontologia na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).  
AKGG – Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).  
VLMB – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).  
LMGQ – Professora Associada IV no curso de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

#### Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: TJSF  
Análise e interpretação dos dados: TJSF, ISM, LKSM  
Coleta de dados: TTJSF, DHIPO, AKGG, VLMB  
Redação do artigo: TJSF, VLMB, AKGG  
Revisão crítica do texto: AKGG, DHIPO, LMGQ  
Aprovação final do artigo\*: TJSF, DHIPO, ISM, LKSM, AKGG, VLMB, LMGQ  
Análise estatística: N/A  
Responsabilidade geral pelo estudo: TJSF  
Informações sobre financiamento: não se aplica

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.