

Pyogenní granulom (lobulární kapilární hemangiom) u 4leté dívky po ukončení léčby akutní lymfoblastické leukemie

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Bohumil Zálešák, Ph.D.³, MUDr. Daniel Stehlík³,
MUDr. Patrik Flodr, Ph.D.⁴

¹Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

²Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN v Olomouci

³Oddělení plastické a estetické chirurgie LF UP a FN v Olomouci

⁴Ústav patologické anatomie LF UP a FN v Olomouci

Pyogenní granulom (lobulární kapilární hemangiom) se vyznačuje rychle rostoucí lézí podobnou moruši, která může být přisedlá nebo stopkatá. Krvácení, i při lehkém doteku (traumatu), je obvykle jeho prvním klinickým projevem. Na rozdíl od infantilního hemangiomu se může vyskytovat v každém věkovém období včetně dospělosti. Uvádíme kazuistiku 4leté dívky s pyogenním granulomem (PG) levé tváře, který matka pozorovala 3 měsíce po ukončení léčby akutní lymfoblastické leukemie (ALL). V celkové anestezii byla provedena exstirpace parciálně stopkatého PG současně s excizí jeho spodiny. Histologický náález prokázal fokálně prokrvácený lobulární kapilární hemangiom.

Klíčová slova: pyogenní granulom, lobulární kapilární hemangiom, chemoterapie, akutní lymfoblastická leukemie.

Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma) in a 4-year-old girl after treatment of acute lymphoblastic leukemia

Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma) is characterized by a rapidly growing mulberry-like lesion that may be sessile or pedunculated. Bleeding even with light touch (trauma) is usually its first clinical manifestation. Unlike infantile hemangioma, it can occur at any age, including adulthood. We present a case report of a 4-year-old girl with pyogenic granuloma (PG) of the left cheek, observed by her mother 3 months after treatment for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Under general anesthesia, extirpation of the partially pedunculated PG was performed simultaneously with excision of its base. Histological findings showed a focally hemorrhaged lobular capillary hemangioma.

Key words: pyogenic granuloma, lobular capillary hemangioma, chemotherapy, acute lymphoblastic leukemia.

Úvod

Podle klasifikace Mezinárodní společnosti pro studium cévních anomálií (ISSVA) zahrnují cévní anomálie různorodou škálu patologií, které jsou klasifikovány buď jako cévní nádory, nebo cévní malformace. Revidovaná klasifika-

ce z roku 2018 sumarizuje biologický základ cévních lézí a pomáhá lékařům tyto anomálie **správně diagnostikovat a zařadit**. Cévní malformace vykazují pomalou progresi, zatímco cévní nádory rychle proliferují s výrazným obratem endotelu. Definitivní diagnóza

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(3):183-186

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.038>

Článek přijat redakcí: 3. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 5. 6. 2024

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

vladimir.mihal@fnol.cz

může být náročná, protože charakteristiky lézí nemusí odpovídat stávajícím klasifikacím. Proto je mnoho cévních anomálií identifikováno popisně (1).

Historie hledání vhodného pojmenování a zařazení PG je dlouhá i zajímavá. V roce 1844 popsal Hüllihen první případ PG v anglické literatuře (2). V roce 1897 byl PG u člověka popsán dvěma francouzskými chirurgy jako *Botryomycosis hominis*, protože jim připomínal plísňovou infekci u koní (3). Současný název PG, který zavedl Crocker v roce 1903, je považován za nevhodný, protože nesouvisí ani s tvorbou hnisu, ani histologicky se nejedná o pravý granulom. Hartzell se v roce 1904 zasloužil o zavedení současného termínu „**pyogenní granulom**“ nebo „**granuloma pyogenicum**“ (4). Byl také nazýván Crockerovou a Hartzellovou nemocí. V dermatologické literatuře jej Cawson a kol. pojmenovali jako „**granuloma telangiectaticum**“ vzhledem k přítomnosti četných krevních cév, patrných v histologických řezech (5). Termín „**lobulární kapilární hemangiom**“ zavedli Mills a kol. v roce 1980, aby charakterizovali histopatologický vzhled těchto lézí. Za podstatný histopatologický znak určili ohraničený agregát kapilár uspořádaných v jednom nebo více lalůčcích (6).

Vzhledem ke kontroverzím ohledně skutečné patologické povahy PG bylo pro tuto lézi použito několik dalších názvů: granuloma pediculatum benignum, benigní cévní

tumor, septický granulom, hemangiomatózní granulom, cévní epulis, fibroangiom, polypoidní kapilární hemangiom, eruptivní kapilární hemangiom, nelobulární kapilární hemangiom. U těhotných žen se PG označuje jako **těhotenský granulom**, **pyogenní těhotenský granulom** nebo **granuloma gravidarum**.

Popis klinického případu

4letá dívka z II. fyziologické gravidity, porod ve 41. týdnu gestace, PH 4 000 g, psychomotorický vývoj v normě, očkovací program dle doporučení. Ve věku 16 měsíců ji byla diagnostikována akutní lymfoblastická leukemie (euploidná cALL, s 25% infiltrací kostní dřeni, iniciálně generalizovaná lymfadenopatie a infiltrace příušní žlázy, přítomná aberantní exprese CD15, fúzní geny byly negativní, CNS status normální). Léčena protokolem AIEOP-BFM ALL 2017. Udržovací léčba ukončena v říjnu 2023. Udržovací léčba byla na týden přerušena pro lehký průběh infekce covid-19. V únoru 2024 maminka pozorovala na levé tváři měkkou rezistenci fialového zbarvení, která je náchylná po sebemenším doteku ke krvácení (Obr. 1). Nepravidelná lalůčkovitá rezistence rychle roste a zvětšuje se až do velikosti 20 mm v průměru, je lalůčkovitého tvaru, fragilní a často po nepatrném doteku krvácí (Obr. 2). Dítě bylo vyšetřeno v regionální nemocnici a po konzultaci s hematologem dětské kliniky byla akutně pozvána k vyšetření na oddělení

plastické chirurgie a neprodleně zařazena do operačního programu s diagnózou **pyogenního granulomu (PG) – lobulární kapilární hemangiom**. V celkové klidné anestezii s místní infiltrací levobupivacainem byla provedena exstirpace parciálně stopkatého lobulárního hemangiomu na levé tváři i s exstirpací jeho spodiny. Výkon proběhl bez komplikací. Histologický nálezní excize obsahuje ložisko fokálně prokrváceného kapilárního hemangiomu (Obr. 3, 4, 5).

Diskuze

PG se mohou objevit v jakémkoli věku – včetně novorozeneckého období (vrozené PG), během kojeneckého věku – ačkoli nejčastěji jsou diagnostikovány u starších dětí a mladých dospělých (7). Jsou spojovány s hormonální nerovnováhou, předchozím kožním traumatem, chronickým podrážděním, zvýšenou regulací angiogenních faktorů a již existujícími cévními lézemi. Pyogenní granulomy se běžně vyskytují na kůži nebo na sliznicích dutiny ústní, gastrointestinálního, urogenitálního traktu a jiných (8).

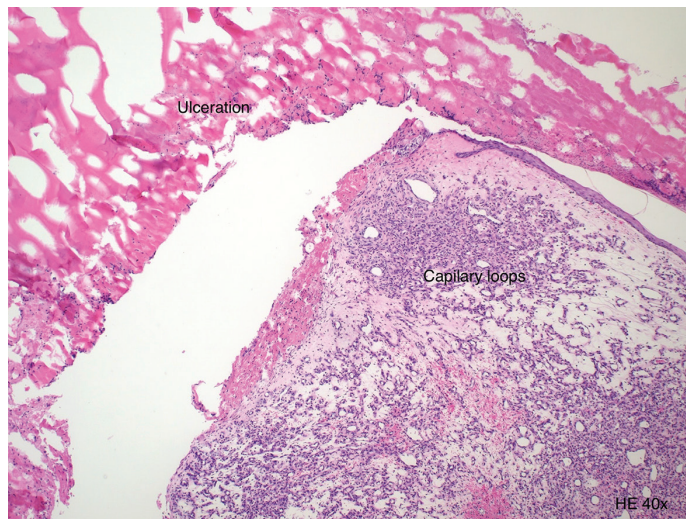
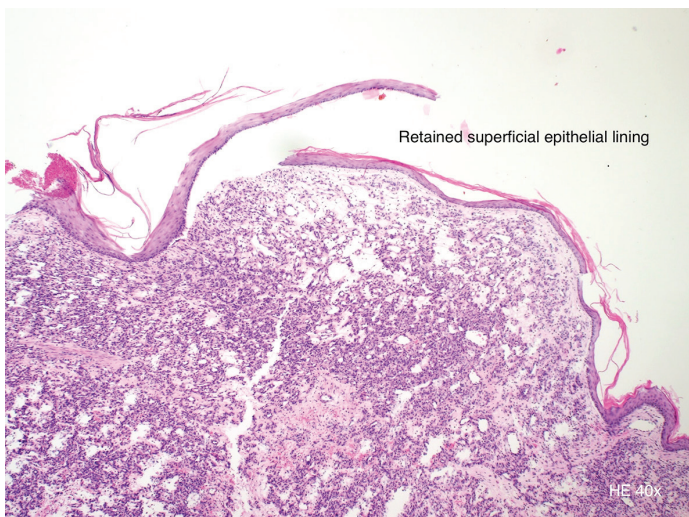
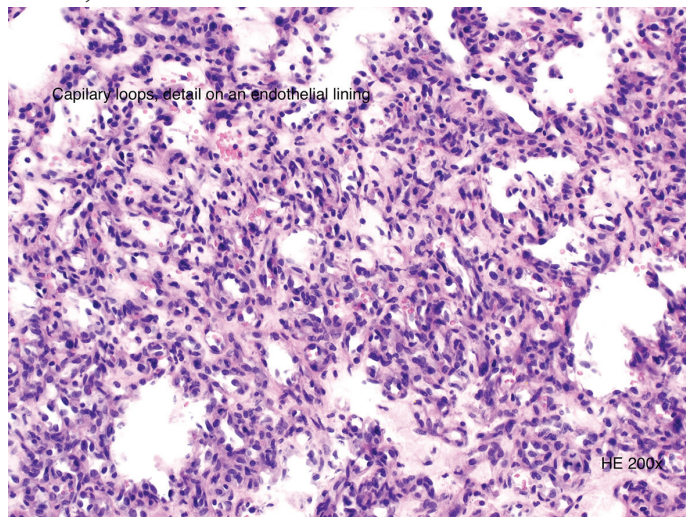
U pacientů s PG vzniklými v důsledku kapilární malformace byla u několika dětských pacientů nalezena mutace BRAF, NRAS a GNAQ. Tato GNAQ mutace byla také nalezena v základní kapilární malformaci. U 25 pacientů s PG a bez kapilární malformace měli 3 pacienti mutace BRAF a KRAS. Tyto genetické nálezy pomohou s budoucími léčebnými modalitami tohoto benigního vaskulárního

Obr. 1. PG na levé tváři asi 3 týdny po zahájení růstu



Obr. 2. Lalůčkovitý tvar fragilního PG před extirpací



Obr. 3. Dva týdny po operaci**Obr. 4.** Lobulární kapilární hemangiom s ulcerovaným povrchem a zachovanými kapilárními kličkami, HE 40x**Obr. 5.** Lobulární kapilární hemangiom se zachovalou epitelální výstelkou, HE 40x**Obr. 6.** Lobulární kapilární hemangiom – kapilární kličky, detail na endotelální výstelku, HE 200x

nádoru. Toto zjištění naznačuje, že PG může být benigní novotvar, a ne pouze reaktivní proces, který tuto lézi staví do zájmu molekulární onkologie (9, 10).

Aktualizovaná klasifikace Mezinárodní společnosti z roku 2014 pro studium cévních anomálií (ISSVA) zahrnuje PG v oblasti benigních cévních nádorů, protože rozlišení mezi reaktivní vs. neoplastickou povahou těchto lézí nadále zůstává stále nejasné. Patogeneze tohoto častého onemocnění zůstává neznámá, ale nadměrná exprese růstových faktorů, jako je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), vaskulární adhezivní molekuly, jako je intercelulární adhezivní molekula (ICAM)-2 a vaskulární buněčná adhezivní molekula (VCAM) naznačuje, že může být důsledkem nevhodné aktivity proangiogenních okruhů. Kromě toho byly v lézích PG spojených se

skvrnami barvy portského vína identifikovány mutace v protoonkogenu BRAF. Několik léků, včetně perorálních retinoidů, perorálních kontraceptiv, inhibitorů receptoru pro epidermální růstový faktor, inhibitorů BRAF, inhibitorů mitogenem aktivované proteinkinázy a rituximabu, jsou spojována s výskytem PG. Na patogenезi PG se mohou podílet také některé virové infekce.

Vzhledem k tomu, že u naší 4leté dívky byl PG diagnostikován pouze tři měsíce po ukončení agresivní chemoterapie pro ALL, hledali jsme v literatuře podobné kazuistiky asociované s nádorovým onemocněním. PG se vzácně může objevit na sliznici dutiny ústní u pacientů po transplantaci krevetvorných buněk (HCT). V literatuře bylo popsáno 5 případů dětských a dospívajících pacientů, u kterých se po HCT pro ALL, Fanconiho anémii, no-

dulární sklerózu Hodgkinova lymfomu nebo epidermolysis bullosa vyvinul PG na sliznici dutiny ústní. Základní mechanismus vzniku orální PG po HCT není znám, ale předpokládá se, že určitou roli mohou hrát **inhibitory kal-cineurinu** používané při léčbě nemoci štěpu proti hostiteli (GVHD), protože všichni pacienti v době vzniku orální PG užívali cyklosporin A nebo takrolimus (11).

U mladého muže s T-ALL se v průběhu udržovací léčby (MTX+ 6-MP) objevila bolestivá rychle rostoucí ulcerovaná léze na dlani a prostředníku pravé ruky. Obě kožní léze vznikly přibližně 3 měsíce po zahájení udržovací léčby pacienta. Mikrobiologická kultivace z obou vzorků byla pozitivní na růst *Pseudomonas aeruginosa*. Obě léze zcela ustoupily po 10denní antibiotické léčbě ciprofloxacinem bez recidivy. Jedná se

o případ pacienta s lobulárním kapilárním hemangiomem ruky, který byl úspěšně léčen bez recidivy pomocí perorálního antibiotika. Navrhovaný případ představuje neočekávaný vývoj k možnému terapeutickému opatření. Navíc byl prokázán i přínos k vynikajícímu kosmetickému výsledku (12).

U naší 4leté pacientky s ALL se rychle rostoucí a krvácející léze objevila až 3 měsíce

po ukončení udržovací léčby (MTX+ 6-MP). Souvislost s výskytem PG v průběhu nebo po ukončení chemoterapie je pouze hypotetická a zůstává nejasná.

Stojí za zapamatování:

- Na rozdíl od infantilního hemangiomu se PG může vyskytovat v **každém věkovém období** včetně dospělosti.

- PG je kvůli své rychlé až alarmující rychlosti růstu považován za jednu z nejčastějších lézí měkkých tkání na kůži nebo sliznicích.
- **Krvácení i při lehkém doteku** (traumatu) je obvykle jeho prvním klinickým projevem.
- Aby se krvácení neopakovalo, na vyšetření chodí děti s nalepenými náplastmi („**náplastové děti**“).
- Je vhodné vždy histologické ověření PG.

LITERATURA

1. Enjolras O, Wassef M, Chapot, R. Introduction: ISSVA classification. Cambridge University Press; Cambridge, UK: 2007.
2. Hullihen SP. Case of aneurism by anastomosis of the superior maxillae. Am J Dent Sci. 1844;4:160-162.
3. Poncet A, Dor L. Botryomycose humaine. Rev Chir. (Paris) 1897;18:996-998.
4. Hartzell MB. Granuloma pyogenicum. J Cutan Dis Syph. 1904;22:520-525.
5. Cawson RA, Binnie WH, Speight PM, et al. 5th ed. Missouri: Mosby; Lucas Pathology of Tumors of Oral Tissues. 1998: 252-254.
6. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. Am J Surg Pathol. 1980;4:470-409.
7. Mihál V, Zálešák B, Janková J. Pyogenní granulom (lobulární kapilární hemangiom) – získaná benigní vaskulární hyperplazie. Pediatr. praxi. 2022;23(4):283-286.
8. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. Pediatr Dermatol. 1991;8:267-276.
9. Groesser L, Peterhof E, Evert M, et al. BRAF and RAS mutations in sporadic and secondary pyogenic granuloma. J Invest Dermatol. 2016;136:481-486.
10. Lim YI, Douglas SR, Ko CJ, et al. Somatic activating RAS mutations cause vascular tumors including pyogenic granuloma. J Invest Dermatol. 2015;135(6):1698-1700.
11. Cheney-Peters D, Lund TC. Oral pyogenic granuloma after bone marrow transplant in the pediatric/adolescent population: report of 5 cases. J Pediatr Hematol Onco. 2016;38(7): 570-573.
12. Al-Haddad M, Al-mughera TN, Alsali A, et al. Lobular capillary hemangioma post-chemotherapy for T-cell leukemia treated with an antibiotic: a case report. AME Case Rep. 2024;22;8:44. doi: 10.21037/acr-23-159. PMID: 38711894; PMCID: PMC11070979.