

## HEMANGIOM INFANTIL DEZVOLTAT LA LOCUL VACCINĂRII BCG

### *Infantile hemangioma arising at a site of BCG vaccination*

Adriana Dănilă<sup>1</sup>, Sabina Zurac<sup>2</sup>, Adriana Diaconeasa<sup>3</sup>, Dan Mircea Enescu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Chirurgie Pediatrică II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

<sup>2</sup>Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul Universitar Colentina București, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

<sup>3</sup>Cabinet de Dermatologie, Ambulatoriul de Specialitate al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

<sup>4</sup>Clinica de Chirurgie Plastică și Reconstructivă, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

#### REZUMAT

Hemangiomul infantil (HI) reprezintă cea mai frecventă tumoră vasculară întâlnită la sugari și copii (1). HI sunt tumori benigne care apar de obicei la câteva zile sau săptămâni după naștere, dar unele pot prezenta leziuni precursore precum: macule hipopigmentate, roz-albăstrui sau albastre, teleangiectazii sau leziuni tip port-wine stain. Vaccinul BCG (Bacil Calmette Guerin) este vaccinul curent folosit pentru profilaxia tuberculozei. A fost folosit pentru prima dată în 1921. Au fost descrise diferite reacții și complicații locale cutanate la locul de injectare sau la distanță. Descriem un caz de HI apărut la locul vaccinării BCG la un sugar, situație care nu a mai fost raportată în literatură.

**Cuvinte cheie:** hemangiom infantil (HI), vaccinare BCG

#### ABSTRACT

Infantile hemangioma (IH) is the most common vascular tumour of infancy and childhood (1). It is a benign tumour that appears usually days or weeks after birth, but some of them show precursor lesions such as anemic, reddish-blue or blue maculae, telangiectasias and port-wine stain lesions. Bacille Calmette Guerin (BCG) is the current vaccine for tuberculosis. It was first used in 1921. There were described different cutaneous reactions or complications at the injection site or at distance. We describe a case of IH arising at the site of BCG vaccination in an infant, situation which has not been reported in the literature

**Keywords:** infantile hemangioma, BCG vaccination

#### INTRODUCERE

Hemangiomul infantil (HI) este cea mai comună tumoră vasculară a sugarului și copilului (1). HI sunt tumori benigne care apar la zile sau săptămâni de la naștere, dar unele pot prezenta leziuni precursore precum: macule hipopigmentate, roz-albăstrui sau albastre, teleangiectazii și leziuni tip „port-wine-stains“. Hemangioamele au o evoluție naturală unică. Faza inițială proliferativă este caracterizată printr-o creștere rapidă a tumorii în primele

6-8 luni de viață în cazul hemangioamelor superficiale și 12 luni în cazul hemangioamelor profunde (2,3). Faza de involuție este caracterizată prin rezoluția spontană lentă și progresivă în circa 1-5 ani, frecvent persistând mase fibro-grăsoase reziduale (2,4) și/sau piele atrofică și teleangiectazii reziduale. Datorită progreselor făcute în înțelegerea patogeniei hemangioamelor, faza clasică de platou este discutabilă și este mai realist a se considera că este vorba de o tranziție dinamică între faza de proliferare și cea de involuție. În faza de creștere predomină

Autor corespondent:

Dr. Adriana Dănilă, Secția de Chirurgie Pediatrică II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, Bdul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București  
E-mail: adriananatu@yahoo.com

factorii proliferativi. Când factorii care induc apoptoza celulară încep să acționeze, se declanșează involuția. Clinic, în momentul în care hemangioamele încep să prezinte modificări superficiale caracteristice fazei precoce de involuție (scăderea intensității culorii) componentele profunde încă par să continue să crească (3). Regresia completă a HI apare în peste 70% din cazuri până la vârsta de 7 ani, cu ameliorare continuă în restul cazurilor până la 10-12 ani (5).

Vaccinul folosit curent pentru profilaxia tuberculozei este vaccinul BCG. A fost folosit pentru prima oară în 1921. BCG-ul este considerat un vaccin sigur, cu o incidență scăzută a efectelor adverse. Au fost descrise variate reacții cutanate sau complicații la locul injectării sau la distanță. Complicațiile BCG sunt bine cunoscute în toate regiunile din lume unde se administrează de rutină această vaccinare, incidența lor fiind de 0,1-1,7%. Reacțiile adverse moderate sunt considerate parte a procesului normal de reacție la vaccinare. (6)

Prezentăm un caz de HI apărut la un sugar la locul vaccinării BCG.

### PACIENT, METODĂ ȘI REZULTATE

Un sugar de sex masculin în vârstă de 3 luni se prezintă la Clinica de Chirurgie Pediatrică în noiembrie 2012 pentru o formațiune tumorală roșie situată în 1/3 superioară a brațului stâng la locul de vaccinare BCG. A fost evaluat inițial de către pneumoftiziologul pediatru pentru suspiciunea de BCG-ită. Leziunea a apărut la vârsta de 3 săptămâni sub forma a 3 macule roșii care au evoluat rapid spre o formațiune tumorală supradenivelată de culoare roșu-aprins.

Examenul fizic a evidențiat o formațiune tumorală protruzivă, solitară, cu dimensiuni de 1,5/1,5/0,5 cm, relativ bine delimitată, de culoare roșu-aprins, fără ulcerare sau sângerare. (Fig. 1) Tumora era de consistență fermă, nedureroasă la palpare și cu țesuturile subiacente și perilezionale aparent neinfltrate. Testele de laborator (concentrația de hemoglobină, numărul de trombocite, probele de coagulare și VSH-ul) și radiografia pulmonară au fost în limite normale. Istoricul leziunii și aspectul clinic au sugerat diagnosticul de HI.

Decizia a fost de excizie chirurgicală a tumorii și s-a practicat sub anestezie generală excizia totală (Fig. 2) folosind o incizie lenticulară cu sutura liniară a plăgii. Rezecția a fost făcută în țesut macroscopic sănătos. Hemostaza completă s-a efectuat folosind diatermia bipolară. Evoluția postoperatorie



FIGURA 1. Aspectul clinic la prezentare



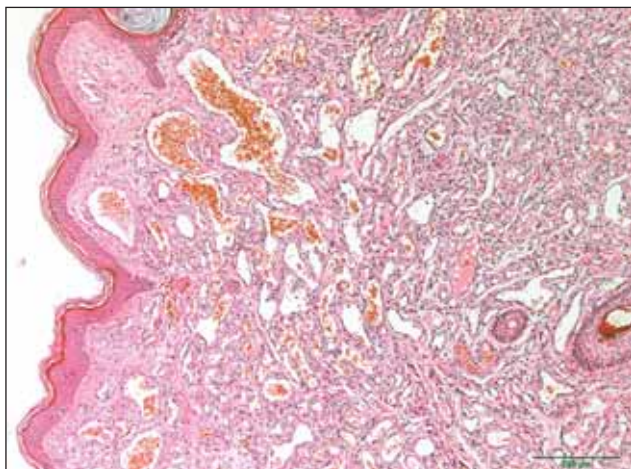
FIGURA 2. Piesa de rezecție



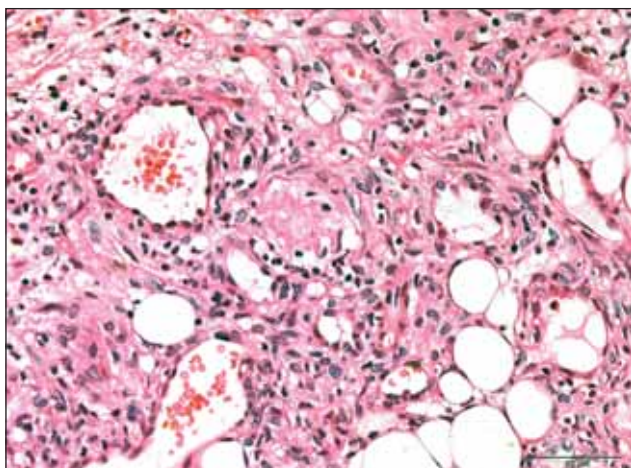
FIGURA 3. Aspectul clinic la 1 an după excizie

a fost simplă, fără complicații locale. La un an după intervenția chirurgicală nu sunt semne de recidivă locală. (Fig. 3).

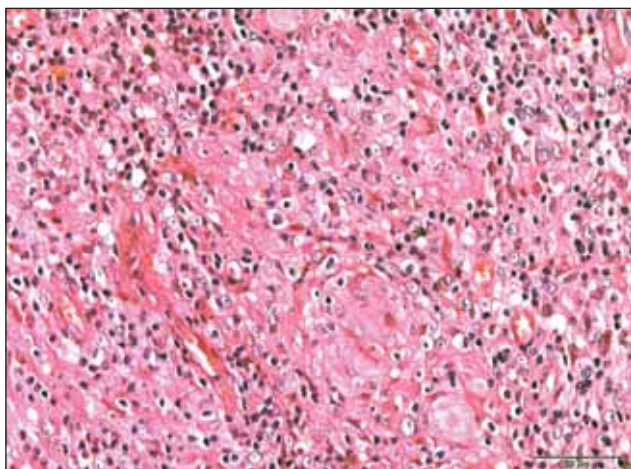
Examenul histopatologic a evidențiat proliferarea lobulară de vase capilare turgescențe, compacte, cu formare de structuri nodulare, dens celulară (Fig. 4); proliferările vasculare sunt localizate în derm și pătrund în hipoderm (Fig. 5). Peri- și intra-tumoral sunt prezente focare de infiltrat inflamator limfocitar și de inflamație granulomatoasă cu histi-



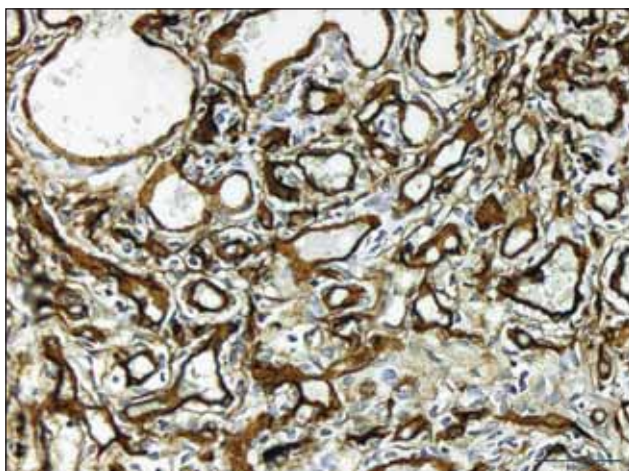
**FIGURA 4.** Proliferare lobulară a capilarelor în derm. HE X100



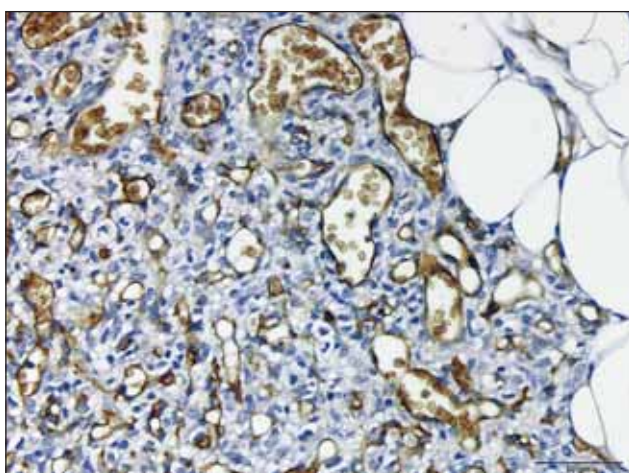
**FIGURA 5.** Proliferare vasculară cu endoteliu turgescenț cu extindere în hipoderm. HEX400



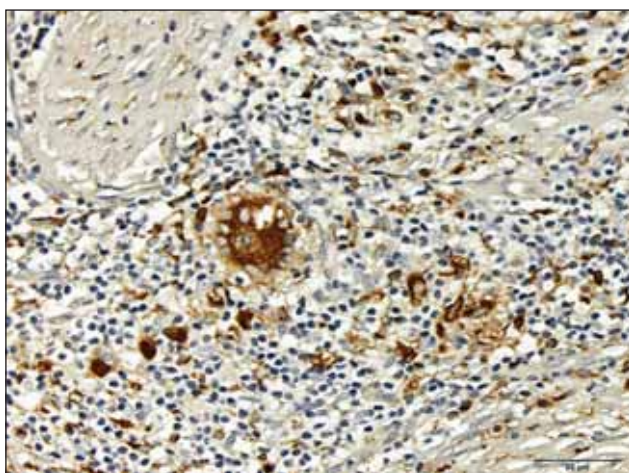
**FIGURA 6.** Focare de infiltrat inflamator granulomatos cu histiocite multinucleate tip Langhans. HEX400



**FIGURA 7.** CD34 pozitiv în endoteliu. CD34X400



**FIGURA 8.** Celulele endoteliale tumorale sunt pozitive pentru Glut 1. Glut 1X400



**FIGURA 9.** Celulele Langhans și histiocitele sunt pozitive pentru CD68. CD68X100

ocite multinucleate tip Langhans (Fig. 6). Testele imunohistochimice au fost pozitive pentru CD34 (Fig. 7) și GLUT-1 (Fig. 8) în celulele endoteliale vasculare și pentru smooth muscle actin (SMA) în pereții vaselor sanguine tumorale. CD68 a fost pozitiv în histiocite dispersate din inflamația granulomatoasă nodulară și celulele Langhans gigante

(Fig. 9); Langerina și CD1a au fost pozitive în rare histiocite Langerhans din epiderm și focal din derm.

Prezentarea clinică și caracteristicile histopatologice și imunohistochimice susțin diagnosticul de hemangiom infantil în fază proliferativă. Inflamația granulomatoasă cu celule Langhans are caracteristicile reacției locale normale determinată de injectarea intradermică a bacilului tuberculos bovin atenuat.

## DISCUȚII

HI sunt tumori vasculare a căror incidență estimată la sugari este de 4-10% (4). Aceste tumori implică proliferarea de celule endoteliale benigne. Patogenia HI nu este încă elucidată. Există diverse ipoteze privind etiologia și fiziopatologia HI. O teorie susține că HI se dezvoltă din celule stem (hemangioma derived stem cells CD133+) și că hipoxia stimulează proliferarea lor. O actualizare recentă în ceea ce privește patogenia și terapia susține ipoteza că HI își au originea în celule endoteliale progenitoare (CD133+) care sunt stimulate și proliferază în condiții de hipoxie (8). Teoriile extrinseci susțin dezvoltarea leziunii prin vasculogeneză și/sau angiogeneză stimulate de factori de mediu precum hipoxie, estrogeni, citokine etc. Unii autori au evidențiat un efect sinergic al stimulării estrogenice și hipoxiei pe celulele endoteliale, care ar putea explica creșterea rapidă a HI în perioada perinatală (9). O altă teorie susține originea placentară a HI și anume embolizarea celulelor endoteliale placentare la făt. Această teorie este susținută de faptul că HI și vasele placentei prezintă numeroși markeri imunohistochimici comuni: proteina transportoare de glucoză 1 (GLUT-1), antigenul Lewis Y, merosina, FcyRII etc. (10). Există studii moleculare genetice care nu au evidențiat existența microhimerismului maternofetal la copiii cu HI solitar (11). Unii autori sugerează că hipoxia cutanată indusă de traumatisme declanșează neovascularizația (angiogeneza și vasculogeneza) și duc la formarea de HI (12). Nici una din ipoteze nu este universal acceptată.

Din datele cunoscute nu există raportări privind dezvoltarea unui HI la locul de vaccinare BCG sau cu alt tip de vaccin.

După vaccinarea BCG există reacții locale normale, dar și reacții adverse sau complicații. Răspunsul cutanat la imunizarea BCG constă de obicei în apariția unei papule inflamatorii care se dezvoltă la 2-4 săptămâni de la vaccinare. Aceasta evoluează spre formarea unei ulcerării care se vindecă în circa 3 luni de la apariție, lăsând o mică cicatrice (13). Limfadenopatia regională în absența eritemului și formării de veziculă local este considerată, de asemenea, reacție normală postvaccinală (14). Au fost descrise diferite complicații cutanate nespecifice după vaccinarea BCG. Acestea pot apărea la locul vaccinării: eritem, ulcerare, formare de vezicule, cicatrice hipertrofice, cheloid, granuloame, leziuni eczematoase sau pot fi erupții generalizate: eritem nodos, herpes zoster, erupții acneiforme, urticarie, eritem polimorf, toxidermie etc. (15). Complicațiile specifice ale vaccinării BCG (BCG-ite) includ: limfadenita supurativă, abcese localizate și, foarte rar, BCG-ita diseminată, care este cea mai serioasă reacție adversă la vaccinarea BCG (16). Complicațiile cutanate specifice au caracteristicile clinice și histologice ale tuberculozei cutanate: supurație excesivă, ulcerare prelungită cu limfadenopatie severă, scrofuloderma, lupus vulgaris, lichen scrofulus, tuberculoză verucoasă și lichen nitidus (17). Într-un review al literaturii am găsit raportări de reacții adverse și leziuni cutanate rare apărute după vaccinarea BCG: granulom de corp străin determinat de glutamatul monosodic din compoziția vaccinului (18), reacție granulomatoasă întârziată (19), leziuni psoriazice (20), eritem fix postmedicamentos (21), hemangiom tip „tufted angioma“ (22), granulom inelar (23), granulom BCG apărut în cursul bolii Kawasaki (24), sarcoidoză juvenilă (25).

## CONCLUZII

Cazul prezentat, cu HI apărut la locul vaccinării BCG, pare să fie o coincidență ținând cont că nu există raportări privind dezvoltarea HI la locul unei vaccinări (BCG sau alt vaccin) și nici teorii patogene care să sugereze o posibilă legătură între HI și vaccinarea BCG.

## BIBLIOGRAFIE

1. Marler J.J., Mulliken J.B. – Current management of hemangiomas and vascular malformations, *Clin Plastic Surg*, 2005; 32:99-116
2. Dreyfus I., Maza A., Mazereeuw-Hautier J. – Quoi de neuf dans les hémangiomes infantiles? What's new about infantile hemangiomas?, *Archives de pédiatrie* 2013; 20:809-816
3. Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., et al. – Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management, *Pediatrics* 2008; 122:360-367
4. Frieden I.J., Haggstrom A.N., Drolet B.A. 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
5. Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P. et al. – Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood, *J Clin Invest* 1994; 93:2357-2364

6. **Bolger T., O'Connell M., Menon A. et al.** – Complications associated with the bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland, *Arch Dis Child*. 2006; 91(7):594-597
7. **Khan Z.A., Boscolo E., Picard A. et al.** – Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice, *J Clin Invest* 2008; 118(7):2592-2599
8. **Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander S.F.** – Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy, *Pediatrics* 2013; 131:99-108
9. **Kleinman M.E., Greives M.R., Churgin S.S. et al.** – Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2664-2670
10. **North P.E., Waner M., Mizeracki A. et al.** – A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta, *Arch. Dermatol* 2001; 137(5):559-570
11. **Pittman K.M., Losken H.W., Kleinman M.E. et al.** – No evidence for maternal-fetal microchimerism in infantile hemangioma: a molecular genetic investigation, *J Invest Dermatol* 2006; 126(11):2533-2538
12. **Gao W., Qiao X., Ma S. et al.** – Contribution of skin trauma to infantile skin hemangioma, *Med Hypotheses* 2011; 76(4):512-513
13. **Ayantunde A.A., Delayed B.C.G.** – Granulomatous reaction in an immunocompetent adult: a case report, *Clinical Practice* 2012; 1(1): 1-3
14. **Lotte A., Waz-Hockert O., Poisson N. et al.** – Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination, *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63:47-57
15. **Keijsers R.R., Bovenschen H.J., Seger M.M.** – Cutaneous complications after BCG vaccination: case report and review of the literature, *J Dermatol Treat* 2011; 22:315-318
16. **FitzGerald J.M.** – Management of adverse reactions to bacille Calmette-Guérin vaccine, *Clin Infect Dis*, 2000; 31 Suppl 3:S75-76
17. **Dogliotti M.** – Erythema Multiforme – an Unusual Reaction to BCG Vaccination, *S. Afr Med Journal* 1980; 332-334
18. **Chiu Y.K., Huang C.C., Jeng J., Shiea J., Chen W.J.** – Foreign body granuloma caused by monosodium glutamate after BCG-vaccination, *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2 Suppl):S1-S5
19. **Chrzan B.G.** – Delayed Granulomatous Lesion at the Bacillus Calmette-Guerin Vaccination Site, *Acta Derm Venereol*, 2001; 81: 302-304
20. **Takayama K., Satoh T., Hayashi M., Yokozeki H.** – Psoriatic Skin Lesions Induced by BCG Vaccination, *Acta Derm Venereol*, 2008; 88(6):621-622
21. **Kanwar A.J., Kaur S., Nanda A., Sharma R.** – Fixed drug eruption at the site of BCG vaccination, *Pediatr Dermatol*, 1988; 5:289
22. **Zeng Y.P., Ma D.L.** – Tufted angioma arising at a site of BCG vaccination. *Eur J Dermatol*, 2013; 23:102-103
23. **Nomiyama T., Takenaka H., Kishimoto S., Katoh N.** – Granuloma annulare-like reaction to the bacillus Calmette-Guerin vaccination, *Australas J Dermatol*, 2013;54(1):e4-e7
24. **Kuniyuki S., Asada M.** – An ulcerated lesion at the BCG vaccination site during the course of Kawasaki disease, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37:303-304
25. **Osborne G.E.N., Mallon E., Mayou S.C.** – Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination, *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (Suppl):S99-S102