

---

# Epiteloidný hemangióm nohy

---

Švajdler M. ml., Bohuš P., Baumöhlová H., Sokol L., Bielek J.<sup>1</sup>

Oddelenie patológie a <sup>1</sup>Ortopedicko-traumatologická klinika,  
Fakultná nemocnica L. Pasteura, Košice

---

## Súhrn

Epiteloidný hemangióm (angiolymfoidná hyperplázia s eozinofiliou, EH/ALHE) je raritná benígna angioproliferatívna lézia vyskytujúca sa typicky na hlave alebo krku. Výskyt na končatinách je v literatúre uvádzaný sporadicky. Popisujeme prípad postihnutia nohy s viacpočetným výskytom EH/ALHE v koži prstov a osteolýzou metatarzu. Postihnutie periférie dolnej končatiny, súčasný výskyt v koži aj kosti a „atypický“ mikroskopický obraz môžu spôsobiť diagnostické rozpaky. Rozhodujúcimi diagnostickými znakmi EH/ALHE sú cieвне štruktúry vystlané epiteloidnými endotéliami s vrstvou myopericytov, chýbanie atýpií a mitóz a charakteristický zápalový infiltrát. Imunohistochemia môže prispieť k určeniu diagnózy.

**Kľúčové slová:** epiteloidný hemangióm – angiolymfoidná hyperplázia s eozinofiliou – imunohistochemia

## Summary

### Epithelioid Hemangioma of the Foot

Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, EH/ALHE) is a rare benign angioproliferative lesion which typically occurs in the region of the head and neck. In the literature, occurrence on the extremity is only rarely described. A case of multiple occurrence of EH/ALHE in the skin of the toes and metatarsal bone with osteolysis is reported. Occurrence on the extremity, superficial and deep affection and some “atypical” microscopic features may cause diagnostic dilemma. The key diagnostic features of EH/ALHE are vascular channels lined with epithelioid endothelial cells, surrounding layer of myopericytes, absence of atypia and mitotic activity and characteristic inflammation. Immunohistochemistry may be helpful in settling the diagnosis.

**Key words:** epithelioid hemangioma – angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia – immunohistochemistry

*Čes.-slov. Patol., 42, 2006, No. 2, p. 86–90*

Epiteloidný hemangióm (angiolymfoidná hyperplázia s eozinofiliou, EH/ALHE) je raritná benígna angioproliferatívna lézia nejasnej etiológie. Typicky sa vyskytuje povrchovo na hlave alebo krku, menej často v iných lokalitách, vrátane trupu a končatín (1, 2, 6, 7, 9, 11, 12, 16). Popisujeme prípad viacpočetného povrchového aj hlbokého výskytu EH/ALHE v koži prstov nohy a metatarzálnej kosti.

---

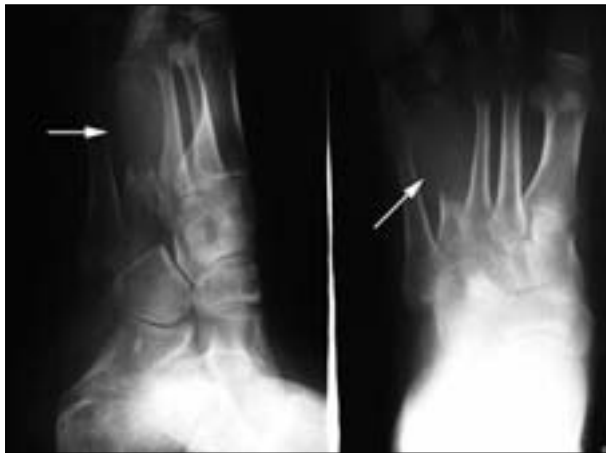
## Klinické údaje

---

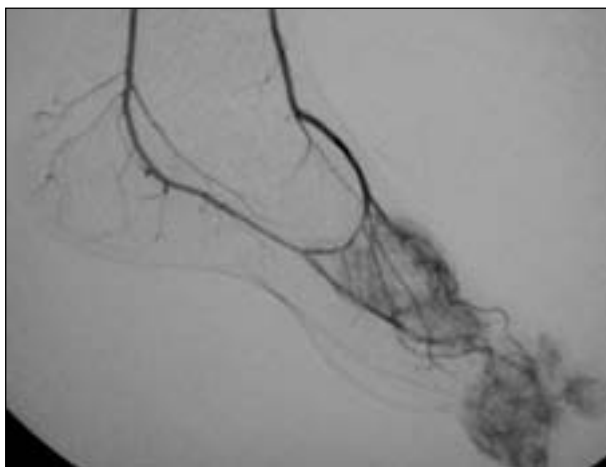
21-ročný muž, Róm, bol hospitalizovaný a operovaný pre približne jeden a pol roka trvajúcu léziu ľavej nohy. V anamnéze udával otláčenie obuvou s následným „živým mäsom“ s lokál-

nym chirurgickým ošetrením. Odvtedy pozoroval kontinuálny rast lézií. Laboratórne okrem zvýšenej sedimentácie (14/50) a gamaglobulínov neboli zistené žiadne odchýlky od normy. Diferenciálny krvný obraz nebol vyšetrený. Ultrasonografické vyšetrenie odhalilo obojstranne zväčšené inguinálne lymfatické uzliny a 27 mm veľký paket ľavých parailiakálnych uzlín.

Na RTG ľavej nohy bola zreteľná lýza 4. metatarzu (obr. 1). Angiografia neodhalila žiadne abnormality vo femorálnom a popliteálnom riečisku. V oblasti 4. metatarzu a na prstoch bola v arteriálnej, kapilárnej i venóznej fáze prítomná patologická vaskularizácia (obr. 2). Na základe klinického a rádiologického vyšetrenia bolo vyslovené podozrenie na osteosarkóm. S cieľom maximálne zachovať funkciu končatiny bola vykonaná tarzo-metatarzálna amputácia so zachovaním 1. metatarzu a palca.



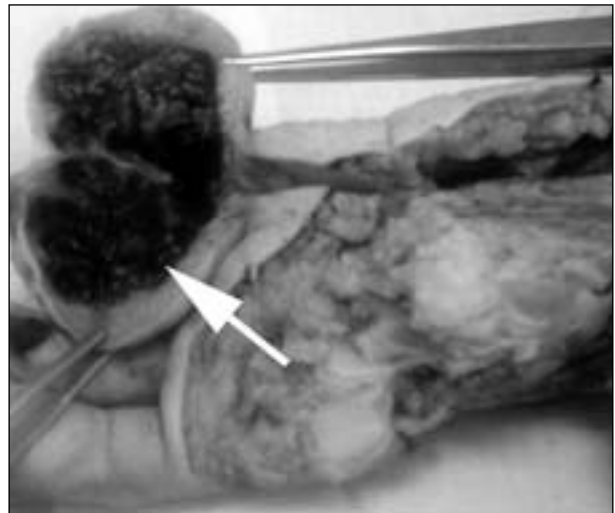
**Obr. 1. RTG ľavej nohy v bočnej a anteroposteri-  
órnej projekcii. Lýža 4. metatarzu**



**Obr. 2. Angiografia ľavej nohy. Patologická va-  
skularizácia v oblasti metatarzu a prstov**

## Materiál a metodika

Na histologické vyšetrenie bol zaslaný amputát nohy a resekát nádoru z palca. Všetky prsty boli kyjakovito deformované, na reze boli prítomné tmavočervené, dobre ohraničené uzly v podkoží a v 4. metatarze. Najväčší tumor bol veľkosti 32 x 30 x 20 mm (obr. 3). Materiál bol fixovaný 10% formalínom a spracovaný štandardnou paraforminovou technikou. Rezy boli ofarbené hematoxylinom – eozínom. Imunohistochemická analýza bola vykonaná protilátkami: Actin, muscle specific (HHF-35, Biogenex), Actin, smooth muscle (1A4, Biogenex), Desmin (polyklonálna, Biogenex), CD31 (JC70A, DAKO), CD34 (QBEnd/10, Biogenex), Cytokeratin cocktail AE1/AE3 (Biogenex), EMA (E29, Biogenex), FLI-1 (polyklonálna, Santa Cruz), Factor VIII – related antigen (monoklonálna, Biogenex), Ki-67 (MIB -1, DAKO) a Vimentin (3B4, DAKO) a de-

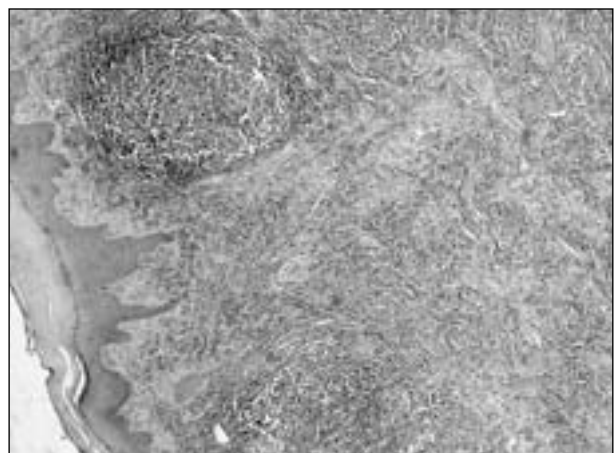


**Obr. 3. Ostro ohraničený nádorový uzol v podkoží 5. prsta**

tekčným systémom AP Polymer (Ready-to-use, Lab Vision) s chromogénom Fast Red.

## Výsledky

Mikroskopicky bol v dermis zachytený výrazný chronický zápalový infiltrát tvorený lymfocytmi, plazmocytmi a makrofágmi s prímiesou eozinofilov, extravazáciou erytrocytov a siderofágmi. Eozinofily tvorili približne 5–10 % infiltrátu. Prítomné boli početné husté ohraničené lymfoidné agregáty, väčšinou s germinatívnymi centrami. Miestami obraz lymfoidnej hyperplázie dominoval (obr. 4). Zápalová zložka bola situovaná prevažne na periférii lézií.



**Obr. 4. Zápalový infiltrát v dermis, tvorba lymfoidných folikulov s germinatívnymi centrami. HE, 40-krát**

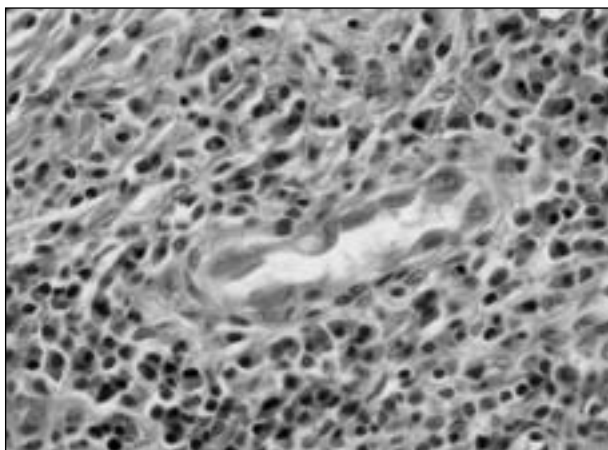
Druhou, prevažne v centre lézií situovanou zložkou boli tenkostenné cievy vystlané objemnými epiteloidnými endotéliami. V oblastiach s prevahou myxoidnej alebo fibrotickej strómy cievy tvorili zreteľné lúmeny (obr. 5). Vo väčšine excízií z mäkkých tkanív však boli prítomné uzlovité ohraničené ložiská s tesne vedľa seba nakopenými cievami, s minimálnym lúmenom a takmer solídny vzhľadom, vzdialene pripomínajúcim infantilný hemangióm (obr. 6).

Zaujímavý bol nálež cirkulárne usporiadaných pruhov hladkej svaloviny (zvyškov cievnej stený), s infiltráciou epiteloidnými endotéliami a proliferáciou endotélií v predpokladanom lúmene pôvodnej cievy. Luminálne proliferácie boli tvorené hniezdami voľne kohezívnych epiteloidných endotélií (obr. 7).

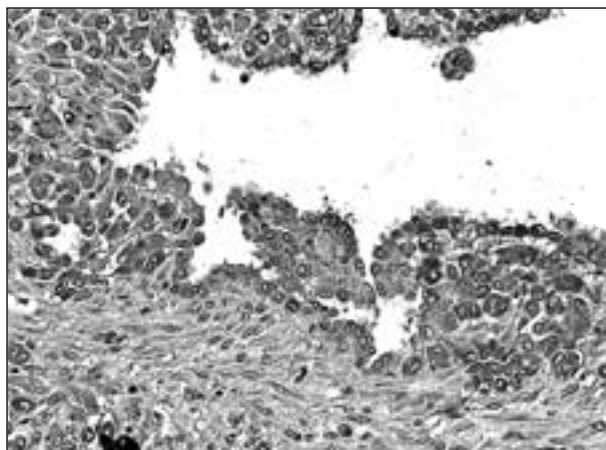
Cytoplazma endotélií bola svetlo eozinofilná,

jadrá vezikulárne až laločnaté s nenápadnými jadričkami a chromatínom. Bola prítomná mierna nukleárna a celulárna pleomorfia, avšak bez výraznejších atýpií a mitóz. V cytoplazme endotélií boli sporadicky zachytené vakuoly predstavujúce primitívne cievne lúmeny (obr. 5). V excíziách z metatarzálnej kosti prevažovala zápalová zložka s výraznou lymfoidnou hyperpláziou. Cievna zložka bola opäť solídnejšieho vzhľadu a situovaná v centre.

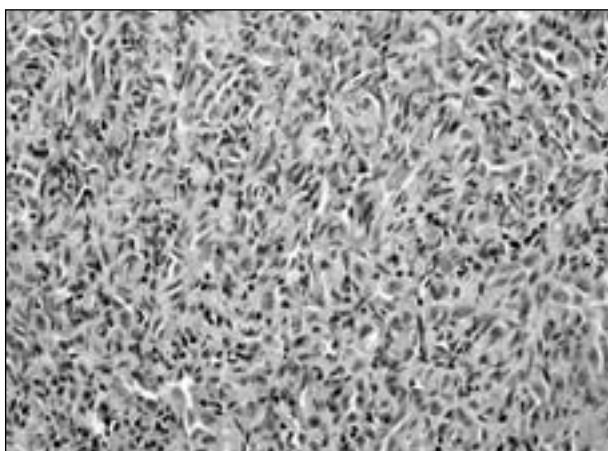
Imunohistochemicky exprimovali epiteloidné endotélie difúzne vimentin, CD 31 a FVIII RAg. Endotélie boli CD 34, AE1/AE3, EMA a FLI-1 negatívne. Aktín, hladkosvalový aktín a fokálne desmin exprimovali iba pericyty, ktoré boli prítomné okolo väčšiny nádorových ciev (obr. 8). Proliferačný index stanovený protilátkou Ki - 67 bol 0.



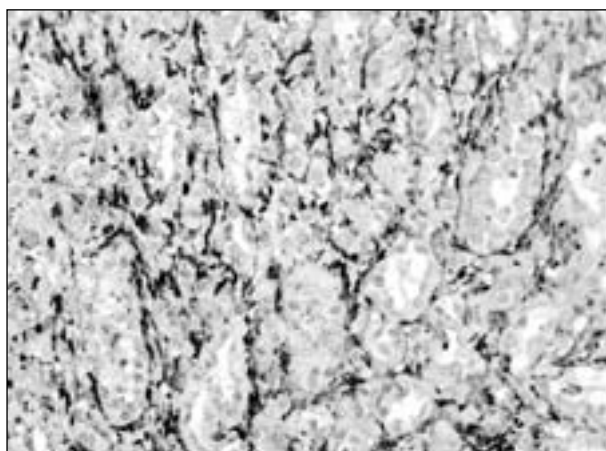
**Obr. 5.** Typický areál EH/ALHE. Formovaná cieva s epiteloidnými endotéliami, intracytoplazmatický cievny lúmen (endotélie v strede obrázku) a zmiešaný chronický zápalový infiltrát s početnými eozinofilmi. HE, 400-krát



**Obr. 7.** Infiltrácia cievy a intraluminálna proliferácia epiteloidných endotélií. FVIII related antigen, 200 krát



**Obr. 6.** Tesne nakopené cievy so štrbinovitými lúmenmi a vrstvou pericytov pripomínajúce infantilný hemangióm. HE, 200-krát



**Obr. 8.** Myopericyty okolo väčšiny ciev. Smooth muscle actin, 200-krát

## Diskusia

Epiteloidný hemangióm (angiolymfoidná hyperplázia s eozinofiliou) je vzácna benígna angioproliferatívna lézia prvýkrát popísaná Wellsom a Whimsterom v roku 1969 ako ALHE (17). Alternatívne používanie oboch názvov naznačuje, že dodnes neexistuje jednotný názor na pôvod tejto lézie. EH/ALHE je uvádzaný ako reaktívna lézia pri rôznych chorobách a stavoch, najčastejšie ako následok traumy alebo vaskulárnej malformácie, alebo ako ozajstný benígny nádor (1, 3, 4, 16). Často uvádzanú A-V malformáciu angiografické vyšetrenie v našom prípade neodhalilo. Je otázne, či príčinou mohla byť opakovaná trauma (otlačenie) nohy. Typicky sa EH/ALHE vyskytuje u dospelých vo veku 20–40 rokov, častejšie u žien. Väčšina lézií sa nachádza povrchovo na hlave alebo krku, najmä okolo uší (1, 3, 16). Asi polovica pacientov má viacpočetné lézie, väčšinou v tej istej lokalizácii. Asi jedna tretina lézií rekuruje. Je popísaný jediný prípad metastázy do regionálnej lymfatickej uzliny (16). Asi 20 % pacientov má perifernú eozinofiliu (1, 7, 16).

Mikroskopicky je EH/ALHE ohraničená lézia subcutis alebo dermis, vzácnejšie postihuje hlboké tkanivá. Príležitostne postihuje alebo vychádza priamo z cievnej steny, pričom môže rásť výlučne v lúmene (7, 16). V našom prípade sme našli zvyšky cievnej steny, infiltrované epiteloidnými endotéliami a solídnejšími nádorovými projekciami v lúmene. Takýto nález bol popisovaný ako „intravenózna atypická vaskulárna proliferácia“, nie je však známkou malignity (5, 7, 8, 16). Podobne ako iné benígne vaskulárne novotvary môže mať EH/ALHE vágne lobulárne usporiadanie s centrálnou lokalizovanou väčšou „materskou“ cievou obklopenou menšími cievami (3, 7, 8, 15, 16). Cievny EH/ALHE sú vystlané epiteloidnými endotéliami s okrúhlymi alebo laločnatými jadrami s hojnou eozinofilnou cytoplazmou. V cytoplazme možno príležitostne nájsť vakuoly predstavujúce primítívne cievne lúmeny. Cievny obklopuje zmiešaný zápalový infiltrát zložený z lymfocytov, plazmocytov, mastocytov a eozinofilov (3, 7, 8, 15, 16). Lymfoidné agregáty s germinatívnymi centrami niektorí autori považujú za odpoved' organizmu na dlhé trvanie lézie (16). V literatúre je trvanie lézie udávané v rozpätí troch mesiacov až štyroch rokov (1, 6, 15).

Zaujímavé je zistenie Kempfa a kol., ktorí analyzovali fenotypický a genotypický profil zápalového infiltrátu v ALHE. V 5 zo 7 prípadov zistili klonálnu T-bunkovú populáciu s proliferatívnou aktivitou, pričom tieto prípady boli charakterizované protrahovaným, na liečbu neodpovedajúcim priebehom s rekurenciami. Podľa týchto autorov prinajmenšom časť lézií EH/ALHE

predstavuje benígnu lymfoproliferatívnu poruchu alebo lymfoproliferáciu nízkeho stupňa malignity (10).

Epiteloidné endotélie v našom prípade boli imunohistochemicky CD 31, F VIII rAg a vimentín pozitívne a CD34 negatívne. V okolí väčšiny ciev boli prítomné myopericyty pozitívne na aktín, hladkosvalový aktín a fokálne dezmin. Podobný imunofenotyp udávajú vo svojej práci Fetsch a kol. V 9 z 12 vyšetovaných EH zistili navyše v malom počte endotélií expresiu keratínov (6). V našom prípade boli endotélie AE1/AE3 a EMA negatívne.

Endo a kol. popisujú imunohistochemickú PCNA (proliferating cell nuclear antigen) pozitivitu „v mnohých jadrách“ epiteloidných endotélií (4). Proliferačný index stanovený protilátkou Ki-67 bol v našom prípade 0. Ako interná pozitívna kontrola nám poslúžili germinatívne centrá lymfoidných folikulov.

Diferenciálna diagnóza zahŕňa vaskulárne lézie s epiteloidnými endotéliami alebo prominentnou zápalovou zložkou: hemangioendotelióm, epiteloidný hemangioendotelióm, epiteloidný angiosarkóm, Kaposiho sarkóm, pyogénny granulóm (3, 7). V minulosti bol EH/ALHE stotožňovaný s Kimurovou chorobou. V súčasnosti je jasné, že sa jedná o klinicky a histopatologicky rozdielne jednotky (1, 8, 14, 15, 21).

Klasifikácia epiteloidných vaskulárnych lézií v kosti nie je jednoznačná. O'Connell a kol. navrhujú klasifikovať tieto lézie podobne ako lézie mäkkých tkanív a kože, teda ako epiteloidný hemangióm, epiteloidný hemangioendotelióm a epiteloidný angiosarkóm (13). Wengerová a Wold rozoznávajú epiteloidný hemangióm, epiteloidný hemangioendotelióm a angiosarkóm a navyše ich klasifikácia vyčleňuje kategóriu hemangioendotelióm pre osobitnú skupinu vaskulárnych nádorov s nízkym stupňom malignity. Títo autori uvádzajú, že spoľahlivé odlišenie epiteloidného hemangiómu od hemangioendoteliómu je niekedy ťažké až nemožné (18, 19). Evans a kol. tvrdia, že oddelenie epiteloidného hemangiómu od hemangioendoteliómu v kosti nie je možné a pochybujú o existencii epiteloidného hemangiómu (angiolymfoidnej hyperplázie s eozinofiliou) identického s EH/ALHE v koži a mäkkých tkanivách. (5). Ich klasifikácia epiteloidných vaskulárnych lézií v kosti teda zahŕňa hemangioendotelióm, epiteloidný hemangioendotelióm a high-grade angiosarkóm, pričom zdôrazňujú, že hemangioendotelióm predstavuje spektrum od vyslovene benígnych lézií po lézie s nízkym stupňom malignity (5).

Pre EH/ALHE je charakteristické dobré ohraničenie lézií, formované cievne štruktúry vystlané epiteloidnými endotéliami, chýbanie výraznejších atýpií a mitóz a prítomnosť charakteristického zápalového infiltrátu (4, 6, 7, 16). Imunohistochemický dôkaz diferenciácie a vyzrievania ciev

s vrstvou myopericytov a nulový proliferatívny index môže prispieť k určení diagnózy.

Terapia EH/ALHE je väčšinou chirurgická s následným sledovaním pre možné rekurencie. Iné modalít (radioterapia, kryoterapia) sú používané s rôznym úspechom (2-4, 6, 11, 16, 20). Lokalizácia na periférii končatiny s hlbokým postihnutím môže vyžadovať radikálne chirurgické riešenie (11).

---

## Záver

EH/ALHE lokalizovaný na periférii končatiny so súčasným povrchovým aj hlbokým postihnutím a ložiskami mikroskopicky „atypického“ vzhľadu je nutné odlišiť od malígnych vaskulárnych lézií. Imunohistochemia môže zásadne prispieť k určení diagnózy. Nezodpovedaná ostáva otázka pôvodu týchto vzácnych lézií. Ďalšiu pozornosť si zasluhuje najmä zistenie, že pri najmenšom časť EH/ALHE obsahuje klonálnu T-bunkovú populáciu, predstavujúc tak benígnu lymfoproliferatívnu poruchu alebo lymfoproliferáciu nízkeho stupňa malignity.

Problematická môže byť klasifikácia lézií lokalizovaných v kosti. Bez ohľadu na použitý názov (epiteloidný hemangióm alebo hemangioendotelióm), je nutné pripomenúť, že ide o nádory zo spektra vyslovene benígnych lézií po lézie s nízkym stupňom malignity a rizikom rekurencie.

---

## Literatúra

1. **Ahn, H.J., Lee, K.G.:** A clinicopathological study of Kimura's disease and epithelioid hemangioma. *Yonsei Med. J.*, 31, 1990, s. 205–211. – 2. **Conill, C., Toscas, I., Mascaro, J.M. Jr., Vilalta, A., Mascaro, J.M.:** Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the nail bed and bone: successful treatment with radiation therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 18, 2004, s. 584–585. – 3. **Cornelius, R. S., Biddinger, P.W., Gluckman, J.L.:** Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the head and neck. *Am. J. Neuroradiol.*, 16, 1995, s. 916–918. – 4. **Endo, M., Shibata, M., Iwamoto, I., Suzuki, H., Hayakawa, M.:** Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Eur. J. Dermatol.*, 8, 1998, s. 175–177. – 5. **Evans, H. L., Raymond,**

**A.K., Ayala, A.G.:** Vascular tumors of bone: A study of 17 cases other than ordinary hemangioma, with evaluation of the relationship of hemangioendothelioma of bone to epithelioid hemangioma, epithelioid hemangioendothelioma, and high-grade angiosarcoma. *Hum. pathol.*, 34, 2003, s. 680–689. – 6. **Fetsch, J.F., Sesterhenn, I.A., Miettinen, M., Davis, C.J. Jr.:** Epithelioid hemangioma of the penis: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 19 cases, with special reference to exuberant examples often confused with epithelioid hemangioendothelioma and epithelioid angiosarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28, 2004, s. 523–533. – 7. **Gebrail, F., Lowy, A., Cualing, H.:** Pathologic quiz case. A 43-year-old woman with a subcutaneous mass in the upper arm. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 127, 2003, s. 113–114. – 8. **Googe, P.B., Harris, M.C., Mihm, M.C. Jr.:** Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two distinct histopathological entities. *J. Cutan. Pathol.*, 14, 1987, s. 263–271. – 9. **Haas, A.F., Perriere, R.L., King E.:** Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the hand. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 17, 1991, s. 731–734. – 10. **Kempf, W., Haeflner, A.C., Zepfer, K. et al.:** Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: evidence for a T-cell lymphoproliferative origin. *Hum. Pathol.*, 33, 2002, s. 1023–1029. – 11. **Krapohl, B.D., Machens, H.G., Reichert, B., Mailander, P.:** A rare vasoproliferative lesion: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the hand. *Br. J. Plast. Surg.*, 56, 2003, s. 168–170. – 12. **Moran, C.A., Suster, S.:** Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (epithelioid hemangioma) of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 123, 2005, s. 762–765. – 13. **O'Connell, J.X., Nielsen G.P., Rosenberg, A.E.:** Epithelioid vascular tumors of bone: a review and proposal of a classification scheme. *Adv. Anat. Pathol.*, 8, 2001, s. 74–82. – 14. **Shetty, A.K., Beaty, M.W., McGuirt, W.F. Jr., Woods, C.H.R., Givner, L.B.:** Kimura's disease: A diagnostic challenge. *Pediatrics*, 110, 2002, s. e39–42. – 15. **Urabe, A., Tsuneyoshi, M., Enjoji, M.:** Epithelioid hemangioma versus Kimura's disease. A comparative clinicopathologic study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 11, 1987, s. 758–766. – 16. **Weiss, S.W., Goldblum, J.R., Franz, M.:** *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 4th ed., C.V. Mosby, 2001, s. 856–863. – 17. **Wells, G.C., Whimster, I.W.:** Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br. J. Dermatol.*, 81, 1969, s. 1–15. – 18. **Wenger, D.E., Wold L.E.:** Benign vascular lesions of bone: radiologic and pathologic features. *Skeletal radiol.*, 29, 2000, s. 63–74. – 19. **Wenger, D.E., Wold L.E.:** Malignant vascular lesions of bone: radiologic and pathologic features. *Skeletal radiol.*, 29, 2000, s. 619–631. – 20. **Woźniacka, A., Omulecki, A., Torzecka, J.D.:** Cryotherapy in the treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Med. Sci. Monit.*, 9, 2003, s. CS1-4. – 21. **Yuen, H.W., Goh, Y.H., Low, W.K., Lim-Tan, S.K.:** Kimura's disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Singapore Med. J.*, 46, 2005, s. 179–183.

MUDr. Marián Švajdler ml.  
Oddelenie patológie FNLP, pracovisko Trieda SNP 1  
040 01 Košice  
Telefón: +420556402917, +420556402914  
E-mail: svajdler@yahoo.com