

ARTÍCULO DE ORIGINAL

Granuloma Piógeno: Lesiones múltiples en el pabellón auricular. Reporte de un caso y revisión de la literatura a propósito del tema

Enrique Úraga,* Verónica Úraga,** Alfredo Chávez,** Juan Carlos Garcés,**
Andrea Aguilar****

* Director del Centro Dermatológico
"Dr. Úraga". Director del Posgrado
de Dermatología UCSG
** Dermatólogo del Centro
Dermatológico "Dr. Úraga" –
Guayaquil – Ecuador
*** Dermatopatólogo
**** Médico Rotante del Centro
Dermatológico "Dr. Úraga" –
Guayaquil – Ecuador

Correspondencia a:
drenriqueuragap@hotmail.com

Palabras clave: Granuloma
piógeno, dermatitis seborreica,
demodicosis, orificio auditivo
externo

Fecha de recepción: 01-12-2021
Fecha de aceptación: 12-12-2021
Fecha de publicación:

RESUMEN

El granuloma piógeno es un cuadro relativamente frecuente que se puede observar en todas las edades y al que siempre se le ha aceptado un origen traumático que al parecer no es verdaderamente mayoritario. Presentamos el caso de una paciente con una dermatitis seborreica facial intensa de larga evolución, acompañada de demodicosis espinulosa de cara y cuello y lesiones tumorales múltiples del orificio auditivo externo izquierdo, con un año de evolución. Revisamos el cuadro y realizamos una revisión de la literatura al respecto.

INTRODUCCIÓN

El término granuloma piógeno (GP) es una denominación errónea, dado que ni es un verdadero granuloma ni tiene origen bacteriano. Esta lesión también conocida como granuloma telangiectásico, es actualmente aceptada con el nombre de hemangioma capilar lobulillar.¹ Es una neoplasia vascular benigna adquirida que se localiza en la piel en el 80% de los casos y en las membranas mucosas en el 12 % y que se caracteriza por un crecimiento rápido y una superficie muy friable.

Predomina en la niñez y adultez temprana, entre la segunda y tercera décadas de la vida, siendo la ubicación cutánea más frecuente en varones y la localización en mucosas de mayor predominio en el sexo femenino. Pacientes embarazadas pueden presentar GP en mucosas en un por-

centaje que oscila entre un 0,9% y un 9,6% sobre todo durante los cinco primeros meses de la gestación y cuando es observado en estas circunstancias el GP también es conocido con los nombres de éupilis del embarazo o granuloma gravidarum o granuloma del embarazo.²

PATOGENIA

En lo que corresponde a su patogénesis, si bien como indicábamos anteriormente su nombre sugiere un origen infeccioso, en realidad su causa hasta el momento actual es desconocida. El GP es una lesión vascular inflamatoria de piel y mucosas que para unos es un tumor vascular benigno mientras que otros autores lo definen como una lesión inflamatoria reactiva.³ Sin embargo la pato-

génesis de la mayoría de los GP esporádicos y de los GP asociados a las manchas de vino de Oporto sigue siendo difícil de determinar. Recientemente, la mutación BRAF c.1799T> ha sido identificada como una de las principales mutaciones en la patogénesis del GP, lo que explicaría el porque de la aparición de múltiples GP en pacientes tratados con inhibidores BRAF.⁴⁻⁵

La mayor parte de las teorías sobre la patogénesis del GP están centradas en una respuesta neovascular hiperplásica a un estímulo angiogénico que provoca un desequilibrio entre promotores e inhibidores.

Los factores de crecimiento angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular y la decorina, los factores de transcripción (pATF2 y pSTAT3) y la proteína quinasa activada por mitógenos se sobreexpresan en los GP, pero su función exacta es indeterminada.⁶

Diversos reportes afirman que el GP puede aparecer como respuesta a injuria previa, como por ejemplo en el caso de aparición de GP múltiples en una quemadura en el brazo 3 semanas después de producida la misma,⁷ o como consecuencia de la instalación de aretes en la nariz como en los casos reportados por Gosh et al.,⁸ factores hormonales, diversos fármacos o tratamientos con laser, dando lugar al concepto de que el GP se puede clasificar como una enfermedad reactiva.⁵ Baykal et al. reportan un caso en el cual la férula de yeso habría producido una leve lesión nerviosa periférica que a corto plazo condujo a la interrupción del crecimiento de las uñas y a la aparición de GP múltiples que semejaban retroniquia,⁹ confirmando lo que ya en el 2001 Tosti et al. habían reportado en 9 pacientes en los cuales al retirar el yeso se observó que habían desarrollado onicomadesis y GP del pliegue ungual proximal.¹⁰

Thakur et al. en el 2016 reportan un caso similar¹¹ y Lopez-Castillo et al. en el 2020,¹² todos estos casos fueron en manos y su presencia indicaría que no son casos aislados sino una consecuencia de la presión de la férula de yeso que debe ser tomada en cuenta como desencadenante.

Entre los medicamentos más citados como causales se encuentran los retinoides sistémicos como el acitretin¹³ y

la isotretinoína¹⁴ que disminuyen la unión entre los queratinocitos y tienen propiedades angiogénicas. Los inhibidores de la tirosina kinasa y de los receptores del factor de crecimiento epidérmico como el gefitinib¹⁵ e imatinib con un efecto secundario vascular y el erlotinib con el cual se reportó un caso de GP localizado en la traquea en un paciente en tratamiento por cáncer de pulmón,¹⁶ los inhibidores de la BRAF como el vemurafenib que provoca sobre expresión de MAP quinasa. Otros medicamentos como la levotiroxina mencionada en un caso de GP múltiples orales en paciente hipotiroideo,¹⁷ ciclosporina, tacrolimus, fluoracilo tópico y sistémico¹⁸ con efecto proangiogénico, imiquimod tópico entre otros que también han sido citados.⁶

Paradójicamente existe un reporte de aparición de GP durante el tratamiento con un inhibidor de la angiogénesis como es el ramucirumab que es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado y dirigido al receptor 2 extracelular del factor de crecimiento endotelial vascular.¹⁹⁻²⁰

Se ha insinuado una relación entre GP y virus del herpes tipo 1, Hayden et al. reportan un caso que fue curado en dos semanas con la administración de valanciclovir.²¹ Igualmente su frecuencia de aparición en el embarazo parece indicar que los factores hormonales juegan un papel en la etiología del proceso, sin embargo, existen muchos opositores a esta teoría.²²

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Por lo común se inicia como una pápula roja pequeña que luego crece en forma rápida durante semanas o meses con sangrado fácil, para finalmente estabilizarse. En cuanto al tamaño es poco usual que supere el centímetro.

Puede ser sésil o pedunculada y en su base puede observarse un festón o collarate de epidermis acantótica. Por lo común nacen de piel aparentemente normal aunque se ha reportado su aparición sobre malformaciones vasculares o en brote aparente periungueal.⁶

VARIANTES CLÍNICAS

De acuerdo con lo que hemos revisado anteriormente, tenemos claro que existen variantes clínicas del GP y que a continuación detallo:

- **GP de las mucosas:** Pudiendo ser solitarias o múltiples, sésiles o pediculadas y que presentan sangrado fácil.
- **GP múltiple y/o diseminado y/o con satelitosis:**⁶⁻²³ Estas últimas que se presentan como lesiones múltiples y que aparecen espontáneamente o siguiendo a un tratamiento previo.
- **GP congénito:** Si bien es una lesión que como indicamos se puede presentar en cualquier etapa de la vida como una lesión adquirida, existen reportes de aparición al nacimiento. Browning et al.,⁵⁸ reportaron dos casos de GP congénito diseminado y gigante tomando cara, extremidades y región vulvar.
- **GP gigante:** Es muy raro y con relativamente pocos casos publicados, la mayor parte crecen menos de 2 cm y cuando en ocasiones crece más de 4 cm se denominan GP gigantes²⁴ provocando gran dificultad para diferenciarlos de tumores malignos, dificultad que puede presentarse aún con los GP de menor tamaño y la confusión se da especialmente con el melanoma.²⁵⁻²⁶
- **GP subcutáneo e Intravascular:** Si bien el GP normalmente se produce en la dermis superficial, raramente pueden producirse lesiones subcutáneas e intravasculares como el caso que con estas dos características reportaron Barr et al.²⁷ La forma intravascular fue reportada en 1979 por Cooper et al. presentando un estudio de 18 pacientes y en su trabajo afirmaba que estos casos tenían que ser diferenciados del angiosarcoma y de la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.²⁸

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES

En lo que corresponde a su ubicación, el GP puede ubicarse en cualquier área corporal siendo en los adultos más frecuente la localización en tronco o extremidades,

mientras que en los niños las lesiones se ubican en cabeza y cuello. La piel se afecta en mayor grado que las mucosas (86%).⁶

Existen reportes de localizaciones inusuales como el meato urinario²⁹ casos en lengua, como el reportado en una paciente embarazada y otro en un paciente varón,³⁰⁻³¹ en vulva³² o en pene como el curioso caso de un paciente que luego de un año de curado un chancro sifilítico, aparece GP en la mancha del chancro curado.³³ Igualmente se ha reportado su ubicación en escroto.³⁴

Como reporte curioso está la aparición de GP surgiendo de la cavidad vacía después de una extracción dental y que el autor califica como extremadamente rara.³⁵

Por otra parte y en forma general son de observación frecuente la localización en cuero cabelludo y dedos y a nivel oral en gingiva (39,64%).³⁶⁻³⁵⁻³⁷

El GP puede aparecer dentro de una malformación vascular capilar,³⁸ como por ejemplo la mancha en vino de oporto bien sea en forma espontánea o bien después de una terapia laser³⁹ lo cual apoyaría el concepto de que el GP surge de anastomosis arteriovenosas microscópicas que se encuentran en las malformaciones capilares y en localizaciones habituales de GP como las zonas acrales y las mucosas oral y nasal,⁶ se lo ha reportado igualmente creciendo sobre un nevus flammeus en forma recidivante.⁴⁰

En lo que a nuestro caso se refiere la localización a nivel del pabellón auricular no es extremadamente extraña pues existen reportes al respecto siendo los más citados los casos relacionados con piercing como en el caso de GP bilateral reportado por Dash,⁴¹ Magliulo⁴² o los de Song⁴³ quien relata igualmente GP bilateral en el canal auditivo externo en una paciente embarazada y al que atribuyeron un origen hormonal y el de Hsu con descarga serosanguinolenta constante.⁴⁴ Park por su parte reportó el primer caso de una ubicación anatómica más profunda del GP a nivel de la membrana timpánica en un paciente con otorrea crónica.⁴⁵ Por su

parte Rehman reporta un caso de GD gigante ubicado en la concha al punto de provocar obstrucción del meato auditivo externo.⁴⁶

PATOLOGÍA

Histológicamente el GP está compuesto de capilares y vénulas con células epiteliales dispuestas en lóbulos por un estroma fibromixoide. Su desarrollo puede ser clasificado en tres fases: celular, capilar o vascular y tercero, involutiva. Si la lesión no recibe tratamiento es posible observar una lenta regresión fibromatosa pero después de un tiempo prolongado. Las células endoteliales en el GP expresan CD34, ICAM-1, VCAM-1 en asociación con una mayor densidad microvascular.⁴⁷

DIAGNÓSTICO

Generalmente es clínico en base de las características antes citadas.

La dermatoscopia pone de manifiesto características muy propias del cuadro⁴⁸⁻⁴⁹ como son la presencia de:

- Pápulas de un color rosado homogéneo (92%)
- Collarete blanco que rodea a la pápula (85%)
- Presencia de líneas blancas en riel que se entrecruzan atravesando la lesión y que representan los septos fibrosos que se pueden ver histopatológicamente (31%)
- Ulceración (46%)
- Presencia de estructuras vasculares
 - vasos puntiformes
 - vasos en coma
 - vasos en horquilla
 - vasos glomerulares
 - telangiectasias
 - vasos lineares / irregulares
 - vasos polimorfos / atípicos
- Presencia de finas escamas

Oiso y Kawada creen que el examen dermatoscópico del GP debe ser hecho con y sin presión por que con la misma desaparecen las estructuras vasculares.⁵⁰

Zaballos en su trabajo⁵¹ reconoce las mismas características dermatoscópicas antes mencionadas, cita las estructuras vasculares que se pueden observar y establece siete patrones de combinación de todas las estructuras antes enumerada y que graficamos en la Figura 1 que tomamos del artículo de P. Zaballos.⁵¹

1. Red homogénea y collarete blanco (P1)
2. Red homogénea y líneas blancas en riel (P2)
3. Red homogénea y estructuras vasculares (P3)
4. Red homogénea, collarete blanco y líneas blancas en riel (P4)
5. Red homogénea, collarete blanco y estructuras vasculares (P5)
6. Red homogénea, líneas blancas en riel y estructuras vasculares. (P6)
7. Red homogénea, collarete blanco, líneas blancas en riel y estructuras vasculares (P7)

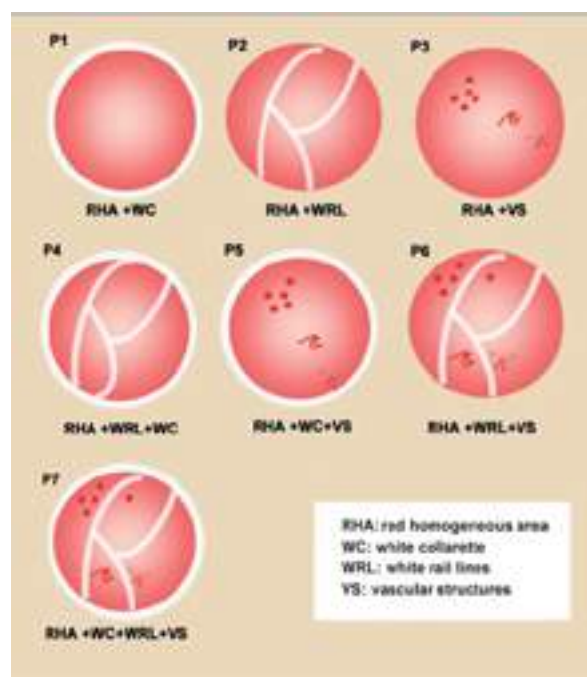


Figura 1. Esquema de patrón de combinaciones (tomado del artículo de Pedro Zaballos Diego⁵¹)

Conjuntamente con la dermatoscopia, el examen histopatológico confirma el diagnóstico y permite descartar tumores malignos como el melanoma amelanótico en casos dudosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se han enumerado muchas patologías como diferenciales siendo las más citadas⁶⁻²²

- Hemangioma infantil
- Nevo de Spitz
- Tumor glómico
- Verruga vulgar
- Melanoma amelanótico
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma basocelular
- Angiomatosis bacilar
- Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia
- Angiosarcoma
- Nevo melanocítico irritado
- Hemangiomas

TRATAMIENTO

Si bien la regresión espontánea está reportada, la misma es muy infrecuente y la posibilidad de sangrado y ulceración demandan un tratamiento.

No abundan los ensayos de comparación de terapias y no existe un acuerdo sobre los tratamientos óptimos. Se reportan y preconizan muchos tipos de tratamiento, desde quirúrgicos a terapias tópicas e intralesionales o incluso la combinación de las mismas.⁶ Si el GP es pedunculado se puede realizar escisión con cauterización de la base, pero en este caso aumenta el riesgo de recidiva. En un estudio de 34 reportes de terapia en GP realizado por Lee et al comparando las terapias reportadas concluyen que entre la escisión con cierre directo (510 casos con 15 recurrencias) vs afeitado y cauterización de la base (199 casos con 19 recidivas), hubo mayor recurrencia en la segunda 2.94% vs 9.55% respectivamente) mientras que en las terapias no quirúrgicas, la crioterapia con nitrógeno líquido fue la que tuvo menor porcentaje de recidivas comparadas con todo el resto de procedimientos (3 recidivas en 185 casos con un porcentaje 1,62%).⁵²

Si hablamos de lesiones ubicadas en zonas no cosméticas la mayor parte de los autores sugieren la escisión

quirúrgica de espesor completo que asegura la no recidiva y permita de ser necesario el estudio histopatológico de la pieza.

Entre las terapias tópicas e intralesionales se preconiza la escleroterapia con tetradecil sulfato sódico 0,1ml al 3% como un tratamiento seguro y económico en pacientes adultos.⁵³

El imiquimod en crema al 5% ha sido utilizado en niños con GP facial desde 6 meses de edad a 12 años con buenos resultados especialmente cuando no se desea utilizar anestesia ni sedación y sin que presenten efectos secundarios.⁵⁴

El uso de beta bloqueadores tópicos como el timolol en solución oftálmica al 0,5% BID⁵⁵ y el propranolol en gel al 4% y en ungüento al 1% han sido reportados con éxito.

Ultimamente se ha preconizado el uso de sal de mesa para el tratamiento del GP, se aplica parafina en la piel perilesional para evitar la irritación, se cubre la piel con la sal y se ocluye con cinta adhesiva quirúrgica y se repite cada día, pudiendo observarse desaparición de la lesión entre siete y catorce días dependiendo de la ubicación y tamaño del GP.⁵⁶ En otro reporte del 2021 los autores realizan el tratamiento en 50 pacientes con GP variados en piel y mucosas con 100% de resultados y sin complicaciones.⁵⁷

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 28 años de edad sin antecedentes personales de importancia ni alergia alguna.

Al momento de la consulta la paciente refiere dos problemas, de una parte y desde hace algunos años descamación intensa de cuero cabelludo y lesiones del mismo tipo en frente y región centrofacial acompañadas de prurito intenso y, en segundo lugar, refiere con un año de evolución la presencia de pequeñas tumoraciones con sangrado ocasional, que habían sido tratadas en servicios de otorrino con corticoides tópicos sin mejoría.

Refiere que estas lesiones aparecieron luego de prurito persistente que la llevaba a un rascado intenso.

Al examen se observa descamación profusa del cuero cabelludo, placas eritemato descamativas en frente, mejillas y en zona centro facial. Presencia de lesiones acneiformes en las mejillas. (Foto 1)



Foto 1. Se observan lesiones descamativas en el borde del cuero cabelludo y áreas seborreicas.

A nivel del cuello se puede observar a simple vistas múltiples pequeñas proyecciones blanquecinas que sugieren demodicosis espinulosa (Foto 2).

En el pabellón auricular izquierdo se observan múltiples tumoraciones redondeadas de color rosado con descamación en su superficie y presencia de ulceración en dos de ellas. Cuatro lesiones se ubicaban en el meato del conducto externo y una en la rama del hélix.



Foto 2. Se pueden observar a simple vista múltiples proyecciones blanquecinas sugestivas de demodex.

Se realiza exámen dermatoscópico de las lesiones de cuello y se puede observar claramente la presencia de múltiples espículas sugestivas de demodicosis espinulosa (Foto 3).



Foto 3. Dermatoscopia que permite visualizar claramente espículas y colas de demodex a nivel del cuello.



Foto 4. Se observan 4 tumores ubicados en el orificio externo del conducto auditivo (flecha blanca) y uno en la rama del hélix (flecha roja). Se visualiza lesión ulcerada (flecha azul).

En el exámen dermatoscópico (fotos 5 y 6) se puede visualizar una coloración rosada en todas las lesiones, descamación (flecha blanca), ulceración (flecha y círculo azul). En la ampliación que se muestra en la Foto 7, se puede observar estructuras que nos hacen encasillarla en un patrón 7 de Zaballos ya que en ella podemos observar un patrón rosado (flecha amarilla), líneas blancas en riel (flecha blanca), estructuras vasculares (flecha roja), collarete blanco (flecha azul) además de

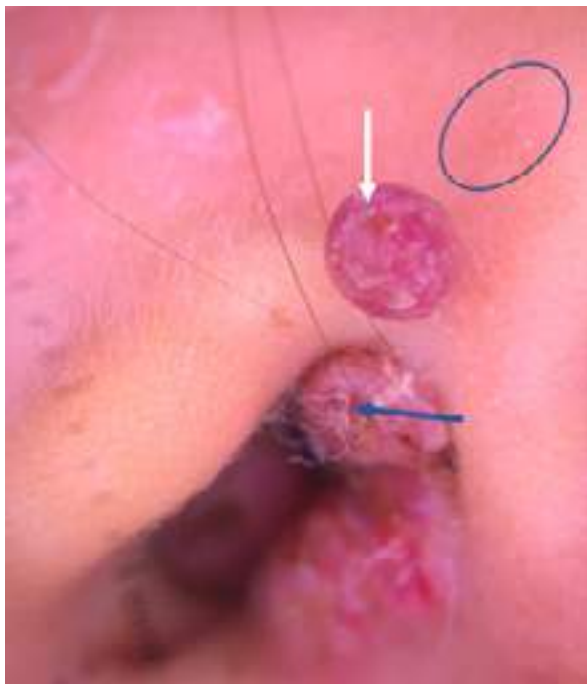


Foto 5. Características dermatoscópicas.

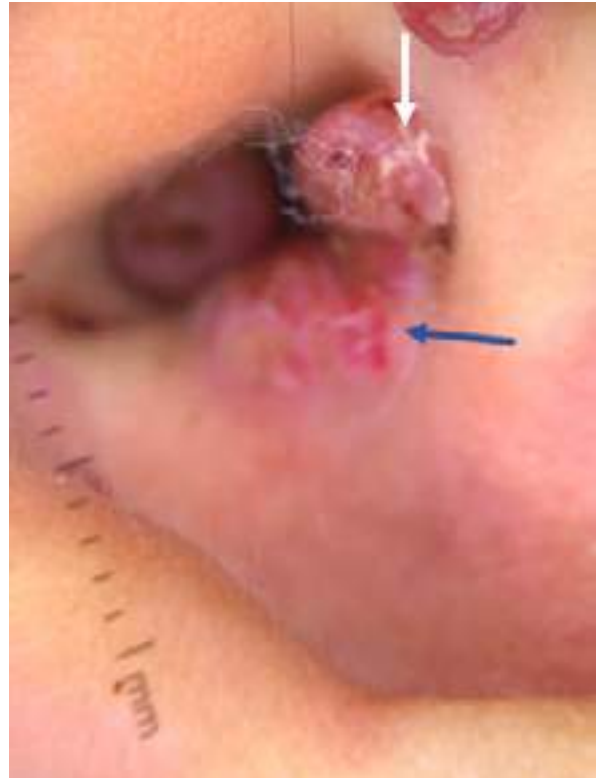


Foto 6. Características dermatoscópicas.

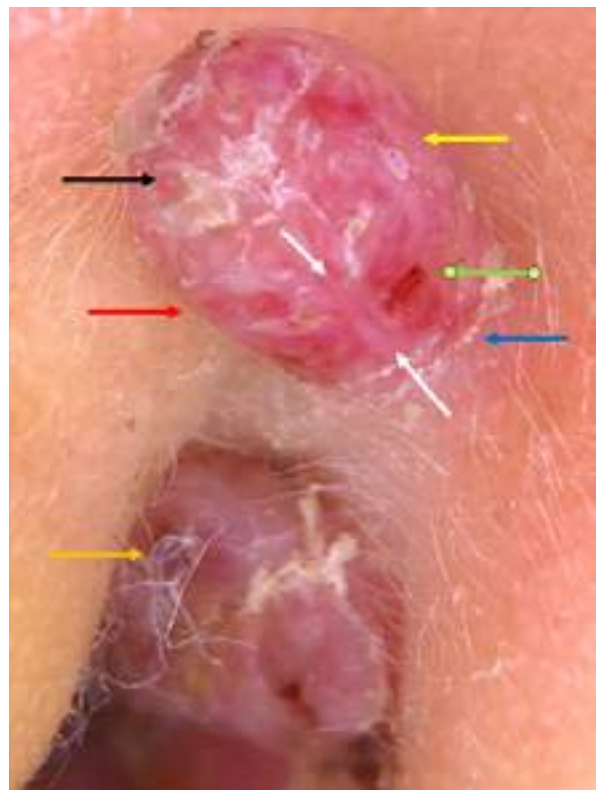


Foto 7. Ampliación dermatoscópica que permite observar estructuras propias del patrón 7 de Zaballos: red rosada, collarete blanco, líneas blancas en riel, estructuras vasculares y además descamación y ulceración.

ulceración (flecha verde) y escamas finas (flecha negra). Se realizó el estudio histopatológico de una de las lesiones el cual reportó:

Piel con proliferación exofítica de vasos capilares de neoformación en arquitectura arborescente, con endotelios muy tumefactos y prominentes. Se encuentra parcialmente ulcerada, recubierta de exudado fibrinopurulento. Existe formación de collarite epidérmico en la periferia. No se encuentran cambios que sugieran malignidad.(Foto 8).

DIAGNÓSTICO

Biopsia por afeitado en tumor de piel de oído izquierdo.

Granuloma piógeno

La paciente recibió tratamiento para su dermatitis seborreica tanto de cuero cabelludo como de cara e igualmente tratamiento tópico y oral para el demodex. Se prescribe antibioticoterapia oral y se procede a la destrucción de las lesiones mediante cauterización en dos tiempos de las mismas. Un mes después del segundo tiempo se nota recidiva de una de las lesiones procediendo a su eliminación.

Transcurrido un año la paciente mantiene en menor grado su dermatitis seborreica pero su pabellón auricular se encuentra libre de lesiones (Foto 9).

DISCUSIÓN

Descrito originalmente por Poncet y Dor en 1897, se pensaba que el GP era en realidad una infección botriomicótica que era transmitida vía caballo a hombre. Luego se pensó que este proceso era causado por bacterias como estreptococos y estafilococos, pero con el paso del tiempo y la aparición de nuevas investigaciones se determinó que no existía evidencia real que confirme las teorías anteriores evidenciando lo incorrecto de su nombre, siendo más apropiado el de hemangioma capilar lobulillar pero que sin embargo persiste históricamente. Más bien se considera que la infección bacteriana es una afectación secundaria y no la principal causa etiológica del proceso.¹⁷

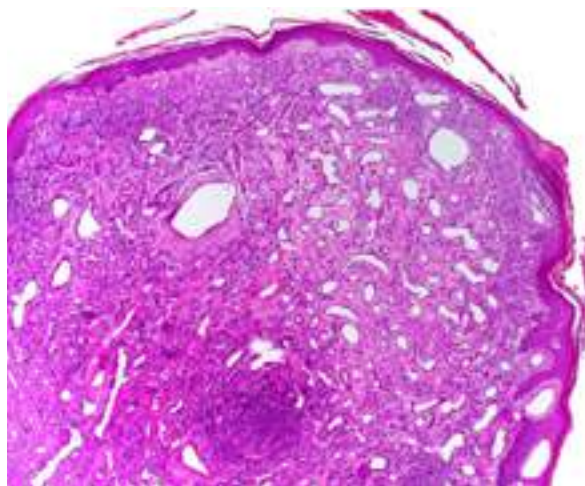


Foto 8. Panorámica de estudio histopatológico mostrando la proliferación capilar.



Foto 9. Pabellón auricular un año después, no se observan lesiones de GP.

Si bien el GP es un proceso relativamente común, algunas de las ubicaciones que hemos mencionado son poco frecuentes y otras extremadamente raras. La que presenta la paciente de este reporte entra en este último grupo. El GP del pabellón auricular prácticamente se ubica en todas sus estructuras anatómicas externas y medias, es decir orificio externo, canal auricular y membrana del tímpano (Fig. 2) y los reportes anteriormente citados hablan todos de la limitada observación de estos casos. Nuestra paciente no se encontraba embarazada, el rascado intenso a ese nivel que durante un año mantuvo la paciente, probablemente fué el origen del problema. Nos ha parecido interesante el reporte de este caso, tanto por su inusual ubicación, como por el número de lesiones y por la posibilidad de que su dermatitis seborreica y la demodicosis hayan incidido en la generación de la patología.



Figura 2. Imagen de la anatomía del pabellón auricular y ubicaciones citadas del GP en la literatura. Meato auricular externo, canal auricular, membrana timpánica (tomado de Internet).

BIBLIOGRAFÍA

1. Skúladóttir B, Korshø A.R., Wrenfeldt M, Poulsen FR. A capillary hemangioma of lobular subtype (pyogenic granuloma) in the calvarium of a pregnant woman. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;12:3001-3004.
2. Qin R, Cohen PR. Concurrent pyogenic granuloma and bullous impetigo of a pregnant woman's finger. *DOJ* 2017;23: 1-4.
3. Arciniegas E, Carrillo LM, Rojas H, Pineda J, Ramírez R, Reyes O, Chopite M and Rocheta A. Plump endothelial cells integrated into pre-existing venules contribute to the formation of 'mother' and 'daughter' vessels in pyogenic granuloma: possible role of galectin-1, -3 and -8. *Scars, Burns & Healing*, 2020;6:1-12.
4. Wollina U, Langner D, Franca K, Gianfaldoni S, Lotti T, Tchernev G. Pyogenic Granuloma – A Common Benign Vascular Tumor with Variable Clinical Presentation: New Findings and Treatment Options. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017; 5(4):423-426.
5. Groesser L, Peterhof E, Evert, Landthaler M, Berneburg M, Hafner C. BRAF and RAS Mutations in Sporadic and Secondary Pyogenic Granuloma. *J Invest Dermatol*. 2016;136(2):481-6.
6. Lawley PL. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma) – UpToDate. Last updated: Nov 04, 2020.
7. Krieger Y, Weiss E, Horev A, Melamed R, Shoham Y, et al. Multiple Large Pyogenic Granulomas Overlaying a Burn: Case Report and Literature Review. *J Clin Cosmet Dermatol* 2020;4:1-4.
8. Ghos SK, Bandyopadhyay D. Granuloma Pyogenicum as a Complication of Decorative Nose Piercing: Report of Eight Cases from Eastern India. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2012; 16: 197-200.
9. Baykal C, Kilic S, Sezer S. Periungual pyogenic granuloma-like lesions following plaster cast immobilization: a case managed with symptomatic therapy. *JDDG* 2018;16:74-75.
10. Tosti A, Piraccini BM, Camacho-Martinez F. Onychomadesis and Pyogenic Granuloma Following Cast Immobilization. *Arch Dermatol*. 2001;137:231-232.
11. Thakur BK, Verma S, Mishra J. Pyogenic granuloma with onychomadesis following plaster cast immobilization. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:239-241.
12. Lopez-Castillo D, Curto-Barredo L, Sánchez-Schmidt JM, Pujol RM. Multiple Eruptive Pyogenic Granulomas on the Proximal Nail Folds Following Cast Immobilization: A Case Report with Nail Unit Ultrasound Findings. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:25-29.
13. Thomas M, Shon W, Truong AK. Acitretin-induced

- periungual pyogenic granulomas and review. *Dermatology Online Journal* 2021; 27:1-4
14. Bellew JG, Taylor C, Daulat J, Mackey VT. Isotretinoin induced nail fold pyogenic granuloma resolution with combination therapy: A case report and review of the literature. *SKIN* 2019;3:1-4
 15. Fernandes A, Antunes A, Varela P. Pyogenic Granuloma in a Patient on Gefitinib. *Acta Med Port* 2016;29(6):416-416
 16. Putora PM, Benz G, Rodriguez R, Brutsche M, Fruh M. Tracheal granuloma pyogenicum with erlotinib treatment for lung cancer *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL VOLUME 38 NUMBER 5* DOI: 10.1183/09031936.00008411
 17. Gutierrez AA. Un inusual caso de granuloma piógeno oral multiple, ¿asociado a tratamiento con levotiroxina? *Rev Estomatol Herediana*. 2020;30(4):294-301
 18. Curr N, Saunders H, Murugasu A, Cooray P, Schwarz M, Gin D. Multiple periungual pyogenic granulomas following systemic 5-fluorouracil. *Australasian Journal of Dermatology* 2006; 47, 130-133
 19. Ibe T, Hamamoto Y, Takabatake M, et al. Development of pyogenic granuloma with strong vascular endothelial growth factor receptor-2 expression during ramucirumab treatment *BMJ* 2019;12:e231464. doi:10.1136/bcr-
 20. Daze RP, Dinkins J, Mahoney MH, Osimertinib and Ramucirumab Induced Pyogenic. Granulomas: A Possible Synergistic Effect of Dual Oncologic Therapy. *Cureus* 2021; 13(5): e15076. DOI 10.7759/cureus.15076
 21. Haideri L, Paurobally D, Fassotte MF, Andre J, Arrese JE, Sadzot C, Ruebben A, Nikkels AF. Herpes Simplex Virus Type-I and Pyogenic Granuloma: A Vascular Endothelial Growth Factor-Mediated Association? *Case Rep Dermatol* 2013;5:236-243
 22. Sarwal P, Lapumnuaypol K. Pyogenic Granuloma. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. Last Update: December 5, 2020.
 23. Rana R, Sulugodu S, Chandra U, Aggarwal P, Kajoor J. Recurrent Pyogenic Granuloma With a Satellite Lesion. *CUTIS* 2015;96:e27-e30
 24. Polanco-Llanes AS, Amezcua-Gudiño S, Sánchez-Ibarra F, Solorio B, Soria- Orozco M. Granuloma piógeno gigante. *Dermatol Rev Mex*. 2020; 64:313-317
 25. Schönlebe J, Wollina U. A Sheep in Wolf's Clothing: Lobular Pyogenic Granuloma Masquerading Nodular Amelanotic Melanoma. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7:3015-3017.
 26. Tchernev G, Chokoeva AA, Terziev I, Grigorov Y, Lotti T, Wollina U, Cardoso JC, Yungareva I, Lozev I, Maximov GK. Small Dysplastic Congenital Melanocytic Nevi in Childhood as Possible Melanoma Imitators. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6:149-151.
 27. Barr KL, Vincek V. Subcutaneous Intravascular Pyogenic Granuloma: A Case Report and Review of the Literature. *CUTIS* 2010;86:130-132
 28. Cooper PH, McAllister HA, Helwig EB. Intravenous pyogenic granuloma. A study of 18 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 1979;3:2221-228
 29. Inakanti Y, Nagaraja A, Peddiredi S, Metikurke V. A case of Pyogenic Granuloma at an Unusual Location. *Egyptian Dermatology Online Journal* 2014;10: 1-6
 30. Arunmozhi U, Shanmuga R, Kadshiresan R, Sujatha G, Shasudeen SM. A Large Pregnancy Tumor of Tongue - A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10: ZD10-ZD12
 31. Gonzaga VL, Gouveia NM, Sanzgiri VB, Khandolkar P, Sukhthankar IR. A Rare Case Report of Pyogenic Granuloma of Tongue. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2018, 7, 75-79
 32. Vencs M, González M, Figueroa E. Granuloma piógeno en la vulva. *Dermatol Rev Mex* 2018;62(5):423-429
 33. Hadzavdic SL, Bartolic L, Doko K, Sherlev M. Pyogenic granuloma of the penis following chancre. *JEADV* 2018, 32, e86-e121
 34. Sánchez L. Tumoración nodular exofítica eritematosa escrotal. *Dermatol Perú* 2020;30:160-162
 35. Iijima Y, Nakayama N, Kashimata L, Yamadan M, Kawano R, Hino S, Kaneko T, Horie N. A Rare Case of Pyogenic Granuloma in the Tooth Extraction Socket. *Case Reports in Dentistry Volume 2021, Article ID 5575896, 5 pages* <https://doi.org/10.1155/2021/5575896>
 36. Suárez M, Acosta A. Lesión exofítica en el cuero ca-

- belludo de un niño. Diagnóstico y comentario. *PIEL* 2020;35 (10): 664 – 667
37. Ribeiro JL, Moraes RM, Carvalho FC, Nascimento AO, Milhan NV, Anbinder AL. Oral pyogenic granuloma: An 18-year retrospective clinicopathological and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*. 2021;48:863–869.
 38. Rancan A, Boscarelli A, Codrich D, et al. Pyogenic granuloma arising within capillary malformations in children: A case report and literature review. *Dermatol Rep* 2021;13:9115.
 39. Liu S, Yang C, Xu S, Yuan C, Yang S, Zhang X. Pyogenic Granuloma Arising as a Complication of 595 nm Tunable Pulsed Dye Laser Treatment of Port-Wine Stains: Report of Four Cases *Dermatol Surg* 2010;36:1341–1343
 40. Shruti S, Siraj F, Ramesh V, Ramesh V. Recurrent pyogenic granuloma over nevus flammeus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019;85:236.
 41. Dash S, Kain R. A case of bilateral ear pyogenic granuloma following ear piercing. *Our Dermatol Online*. 2018;9(4):462–463
 42. Magliulo G, Iannella G, Gianno F, Re M. Lobular Capillary Hemangioma and External Auditory Canal. *Otology & Neurotology*, 2014;35: e213–e214.
 43. Song K, Lee J, Park MJ, Lee HY. A Case of Bilateral External Auditory Canal Pyogenic Granuloma in a Pregnant Woman. *J Audiol Otol* 2018;22(4):244–247
 44. Hsu CH, Chen HC, Wang CH. Bilateral external auditory canal pyogenic granuloma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2008; 139: 596–597
 45. Park HW, Lee SH, Hur DG, Ahn SK (2016) A Case of Pyogenic Granuloma Arising from the Tympanic Membrane. *Ann Otolaryngol Rhinol* 3(8): 1126.
 46. Rehman S, Loizou P, Singh PK. Obstruction of the external auditory meatus secondary to a giant pyogenic granuloma. *BMJ Case Rep* 2015. doi:10.1136/bcr-2015-211196
 47. Wollina U, Langner D, Franca K, Gianfaldoni S, Lotti T, Tchernev G. Pyogenic Granuloma – A Common Benign Vascular Tumor with Variable Clinical Presentation: New Findings and Treatment Options. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017; 5(4):423–426.
 48. Carneiro CG, Leroy AK, Bresciani C, Tavares L, Brito A, Simao R, Tinoco G. Dermatoscopia do Granuloma Piogénico. *Revista SPDV* 2016;74:99–100
 49. Teyssie S, Thomas L, Dalle S. Dermatoscopie du botryomycome. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2016;143:567–568
 50. Oiso N, Kawada A. Dermoscopy of pyogenic granuloma on the lip: the differing appearances of vascular structures with and without pressure. *EJD* 2011;21:441
 51. Zaballos P, Carulla M, Zalaudek I, Bañuls J, Puig S, Argenziano G, Malhevy J. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *BJD* 2010;163:1229–1237
 52. Lee J, Sinno H, Tahiri Y, Gilardino MS. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: A review *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2011) 64, 1216e1220
 53. Ravishankar D, Kusagur MS. Therapeutic vanish in pyogenic granuloma: a case series. *Int J Res Dermatol* 2020;6:553–5.
 54. Tritton SM, Smith S, Chuen L, Zagarella S, Fischer G. Pyogenic Granuloma in Ten Children Treated with Topical Imiquimod. *Pediatric Dermatology* Vol. 26 No. 3 269–272, 2009
 55. Hoyer P, Ly P, Ross L, Wilkerson M. Timolol for Treatment of Recalcitrant Pyogenic Granulomas: a Case Report and Review of the Literature. *The National Society for Cutaneous Medicine* 2017;1:150–155.
 56. Burzin S, Dhurat RS. A pinch of salt is all it takes! The novel use of table salt for the effective treatment of pyogenic granuloma *J Am Acad Dermatol* 2020;83:e107–8.
 57. Daruwalla SB, Ghate S, Dhurat R. Establishing the efficacy and safety of the novel use of common salt for the treatment of pyogenic granuloma. *Clinical and Experimental Dermatology* 2021; 46: 1243–1247
 58. Browning JC, Eldin. KW, Kozakewich HP, Mulliken JB, Bree AF. Congenital Disseminated Pyogenic Granuloma. *Pediatric Dermatology* 2009;26 :323–327, 2009