

HIPERPLAZIA ANGIOLIMFOIDĂ CU EOZINOFILIE DISEMINATĂ

DISSEMINATED ANGIOLYMPHOID HYPERPLASIA WITH EOSINOPHILIA

ALEXANDRU OANȚĂ*, ALEXANDRU TĂTARU**, SMARANDA OANȚĂ***, MARIUS IRIMIE*

Rezumat

Introducere: Hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofile (HALE) este o afecțiune vasculo-proliferativă benignă, de etiologie necunoscută, întâlnită mai frecvent în Asia. Clinic se prezintă sub formă de papule sau noduli subcutanați localizați pe cap și gât, în mod particular în zona preauriculară.

Caz clinic: Pacient în vârstă de 64 de ani este consultat pentru prezența de numeroase papule și noduli de culoare roșu închis, cu dimensiuni cuprinse între 2 și 8 mm localizate pe cap, gât, trunchi și membre. Pacientul nu prezenta limfadenopatii. Histopatologic, în dermul superior și profund, apare o proliferare de vase capilare care prezintă protruzia celulelor endoteliale în lumen, înconjurate de un infiltrat inflamator format predominant din limfocite dar și din histiocite și eozinofile. Imunohistochimia evidențiază limfocite care prezentau L26/CD20, CD3, CD4, CD8. Analizele de laborator au fost normale cu excepția unei ușoare eozinofilii sanguine. S-a efectuat crioterapia leziunilor cu dispariția completă a acestora după 2 luni de tratament și fără recidivă.

Discuții: prezintă și forma cu leziuni diseminate pe cap, gât, trunchi și membre. Aspectul histologic al hiperplaziei angiolimfoide cu eozinofile este caracteristic în derm apărând o proliferare abundentă de vase sanguine

Summary

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia is a rare, benign, vascular proliferative disease of unknown etiology. This condition clinically presents as papules or subcutaneous nodules located on the head and neck, with particular predilection for the periauricular area. Histological appearance of the angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia is characteristic showing in the dermis an abundant proliferation of small blood vessels with protrusion of endothelial cells into the lumina, and an inflammatory infiltrate with lymphocytes and eosinophils. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia may also present the form with disseminated lesions on the head, neck, trunk and limbs.

We present the case of a 64-years old male patient with numerous dark red papules and nodules, between 2 and 8 mm in size, located on the head, neck, trunk and limbs. Histologically, in the upper and deep dermis a proliferation of capillaries occurred showing protrusion of endothelial cells into the lumina, surrounded by an inflammatory infiltrate consisting predominantly of lymphocytes but also histiocytes and eosinophils,

* Universitatea Transilvania din Brașov
Department of Dermatology, Transilvania University, Brașov, Romania.

** UMF Cluj-Napoca.
Department of Dermatology, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

*** Clinica Dermatologie Târgu-Mureș.
Dermatology Hospital, Targu-Mures, Romania.

mici cu protruzia celulelor endoteliale în lumenul vascular și un infiltrat inflamator format din limfocite și eozinofile. Diagnosticul diferențial al formei diseminate trebuie făcut cu afecțiuni care prezintă papule și noduli multipli precum sarcoidoza, sifilisul, xantoamele eruptive, keratoacantoamele multiple, etc. Tratamentele folosite în hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofile constau în excizie chirurgicală, radioterapie, crioterapie, corticoterapie sistemică sau intralezională, retinoizi, laserterapie, dar acestea sunt frecvent urmate de recidive.

Concluzie: Forma diseminată a hiperplaziei angiolimfoide cu eozinofile este rar întâlnită punând probleme de diagnostic diferențial și tratament.

Cuvinte cheie: hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofile, crioterapie.

Intrat în redacție: 14.02.2014

Acceptat: 4.03.2014

characteristic appearance of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia.

Key words: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, cryotherapy.

Received: 14.02.2014

Accepted: 4.03.2014

Introducere

Hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofile (HALE) este o afecțiune vasculo-proliferativă benignă, de etiologie necunoscută, întâlnită mai frecvent în Asia. Clinic se prezintă sub formă de papule sau noduli subcutanați localizați pe cap și gât, în mod particular în zona preauriculară. Aspectul histologic al HALE este caracteristic cu prezența în derm a unei proliferări de vase sanguine mici și a unui infiltrat inflamator format din limfocite și eozinofile. Prezentăm cazul unui pacient cu forma diseminată a HALE.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 64 de ani este consultat pentru prezența de numeroase papule și noduli de culoare roșu închis, cu dimensiuni cuprinse între 2 și 8 mm localizate pe cap, gât, trunchi și membre (fig. 1, 2). Pacientul nu prezenta limfadenopatii. Histopatologic în dermul superior și profund apare o proliferare de vase sanguine mici care prezentau protruzia celulelor endoteliale în lumen, înconjurate de un infiltrat inflamator format predominant din limfocite dar și din histiocite și eozinofile (fig. 3, 4). Imunohistochimia evidențiază limfocite care prezentau L26/CD20, CD3, CD4, CD8. Analizele de laborator au fost normale cu excepția unei ușoare eozinofilii sanguine. S-a efectuat crioterapia leziunilor cu dispariția completă a acestora după 2 luni de tratament și fără recidivă ulterioară.

Introduction

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) is a rare, benign, vascular proliferative disease of unknown etiology, more common seen in Asia. Clinically ALHE presents as papules or subcutaneous nodules located on the head and neck, with particular predilection for the periauricular area. Histological appearance of ALHE is characteristic showing in the dermis an abundant proliferation of small blood vessels with protrusion of endothelial cells into the lumina and an inflammatory infiltrate composed of lymphocytes and eosinophils. We present the case of a patient diagnosed with disseminated form of ALHE.

Clinical case

A 64-years old male patient is consulted for the presence of numerous dark red papules and nodules, between 2 and 8 mm in size, located on the head, neck, trunk and limbs (fig. 1, 2). The patient presented no lymphadenopathy. Histologically, in the upper and deep dermis, there was a proliferation of small blood vessels showing protrusion of endothelial cells into the lumina, surrounded by an inflammatory infiltrate consisting predominantly of lymphocytes but also histiocytes and eosinophils (fig. 3, 4). Immunohistochemistry revealed lymphocytes that showed L26/CD20, CD3, CD4, CD8. Laboratory tests were normal except for a slight blood eosinophilia. Cryotherapy was performed



Fig. 1. Mai multe papule eritematoase și noduli pe zona cervicală

Fig. 1. Multiple erythematous papules and nodules on the cervical area

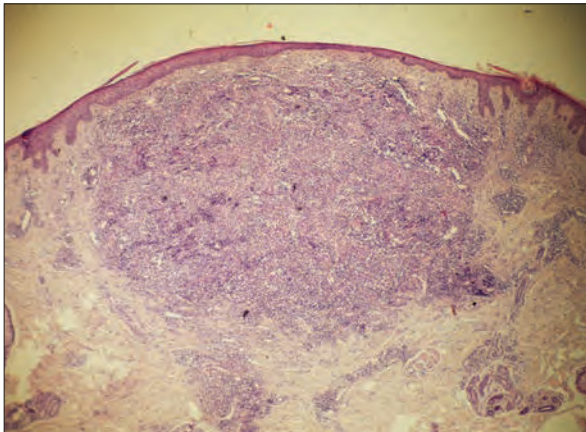


Fig. 3. Proliferarea abundentă de vase de sânge mici și infiltrat inflamator în dermul superior și profunde (HE pata, mărire x 10)

Fig. 3. Abundant proliferation of small blood vessel and inflammatory infiltrate in the upper and deep dermis (HE stain, magnification x 10)

Discuții

Hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofile (HALE) este o afecțiune vasculo-proliferativă localizată clasic pe cap și gât¹.

Afecțiunea a fost descrisă pentru prima dată în 1969 de Wells și Whimster², aceștia prezentând 9 pacienți cu vârste cuprinse între 19 și 43 de ani,



Fig. 2. Papule de culoare roșu închis diseminate și noduli pe trunchi

Fig. 2. Disseminated dark red papules and nodules on the trunk

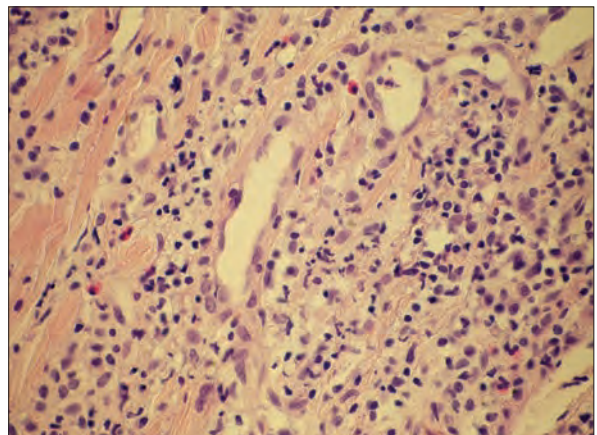


Fig. 4. Proliferarea vaselor mici, cu proeminența celulelor endoteliale în Lumina, înconjurat de un infiltrat inflamator format din limfocite, histiocite și eozinofile (HE pata, mărire x 80)

Fig. 4. Proliferation of small vessels with protrusion of endothelial cells into the lumina, surrounded by an inflammatory infiltrate consisting of lymphocytes, histiocytes and eosinophils (HE stain, magnification x 80)

with complete resolution of lesions after 2 months of treatment without subsequent relapse.

Discussion

ALHE is a vascular proliferative condition classically localized on the head and neck¹. It was first described in 1969 by Wells and Whimster²

5 femei și 4 bărbați cu una sau mai multe leziuni localizate pe cap și gât însoțite de eozinofilie sanguină. Patru dintre acești pacienți prezentau limfadenopatie regională. Pentru HALE au fost folosite și alte denumiri precum pseudo sau granulom atipic subcutanat, hiperplazie angio-blastică limfoidă subcutanată cu eozinofilie sau angioplazie papuloasă^{1, 3}. Deși inițial s-a considerat că HALE și boala Kimura reprezintă polii aceleiași afecțiuni, ulterior o serie de aspecte clinice și histologice au arătat că în realitate acestea sunt două entități distincte.

Patogeneza HALE rămâne în continuare necunoscută. O serie de autori consideră HALE ca și o inflamație vasculară secundară unui complex de mecanisme imunologice. Șuntul arterio-venos observat la 42% dintre pacienții cu HALE este considerat de o serie de autori principalul mecanism etiopatogenic în apariția afecțiunii^{4, 5}. Predominanța limfocitelor T și rearanjarea receptorului TCR în câteva cazuri au condus o serie de autori la presupunerea că HALE este o neoplazie de grad scăzut secundară unor stimuli variați^{4,5}. În apariția afecțiunii au mai fost incriminate și înțepături de insecte, traumatisme, infecții sau hormonii sexuali incriminați prin prevalența mai crescută a bolii la femei, uneori la gravide sau pe perioada administrării hormonilor sexuali.

HALE este mai frecvent întâlnită în Asia, îndeosebi Japonia, dar este întâlnită și la caucazieni și mai rar la negri. HALE pare mai frecvent întâlnită la femei, cu toate că studii efectuate în Asia arată o predominanță masculină⁶, afectând pacienți cu vârste cuprinse între 20 și 50 de ani, media vârstei fiind de 30-33 de ani⁶. Afecțiunea este mai rar întâlnită la bătrâni și în populația pediatrică neasiatică.

HALE este o afecțiune neobișnuită dar nu rară, caracterizată prin prezența de obicei a unei singure leziuni și în 20% din cazuri a mai multor leziuni reprezentate de papule în formă de dom sau noduli subcutanați de culoare roșu-brun, pruriginoși, cu suprafața lucioasă sau acoperită uneori de cruste secundare gratajului. Leziunile sunt localizate pe cap și gât în mod particular pe urechi și periauricular. Au fost notate și localizări pe scalp, buze, limbă, orbită, conjunctivă și chiar diseminate. HALE poate persista timp de ani cu tendință redusă de remitere, fără apariția de

who reported nine patients aged between 19 and 43 years, five women and four men, with single or multiple lesions on the head and neck associated with blood eosinophilia. Four of these patients had regional lymphadenopathy. Previously ALHE had been described as pseudo- or atypical pyogenic granuloma, subcutaneous angio-blastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia, and papular angioplasia^{1,3}. Although initially thought ALHE and Kimura's disease represent the poles of the same disease, subsequently a series of clinical and histological aspects showed that in fact they are two distinct entities.

The pathogenesis of ALHE remains unknown. A series of authors consider ALHE as vascular inflammation secondary to complex immunological mechanisms. Some authors consider that arteriovenous shunt is the main etiopathogenetic mechanism observed in 42% of the cases^{4,5}. The predominance of T lymphocytes and a rearrangement of TCR receptor in some cases made some authors suppose that ALHE is a low-grade neoplastic disease secondary to various stimuli^{4, 5}. In occurrence of this disease have also been incriminated insect bites, trauma, infections or sex hormones (incriminated by increased prevalence of the disease in women, sometimes in pregnant women or during administration of sex hormones).

ALHE is more common in Asia, especially in Japan, but is also seen in Caucasians and less commonly in blacks. ALHE seems more common in women, although Asian studies showed a male predominance⁶, affecting patients aged 20 to 50 years, with a mean age of 30-33 years. The disease is less common in the elderly and non-Asian pediatric population⁶. ALHE is an unusual but not rare condition, characterized by the presence usually of a single lesion and in 20% of cases of multiple lesions represented by pruritic, red-brown, dome-shaped papules or subcutaneous nodules, with shiny surface, often covered by crust secondary to scratching. The lesions are located on the head and neck, particularly on the ears and periauricular area. It was also reported localizations on the scalp, lips, tongue, orbits, conjunctiva or even disseminated. ALHE may persist for years with low tendency to remission, but without the risk of serious

complicații serioase inclusiv malignizare. Aproape 1/5 dintre pacienți prezintă limfadenopatie iar eozinofilia sanguină este inconstant întâlnită la 21% dintre pacienți.

În HALE aspectul histologic este caracteristic constând dintr-o proliferare de vase sanguine mici și prezența unui infiltrat inflamator dermal format din limfocite și eozinofile. Vasele sanguine sunt delimitate de celule endoteliale rotunde cu protruție în lumenul vascular comparate cu „clous de tapisserie” (hobnail) sau cu pietrele funerare (tombstone). Imunohistochimia evidențiază o predominanță a limfocitelor T³.

Examenul radiologic, MRI sau angiografia sunt efectuate pentru depistarea unei eventuale afectări organice în HALE.

Diagnosticul diferențial al cazurilor de HALE cu leziuni diseminate, la fel ca și în cazul nostru, trebuie făcut cu afecțiuni care prezintă papule și noduli diseminați pe suprafața tegumentului precum sarcoidoza, sifilisul, neurofibromatoza, xantoamele diseminate, xantoamele eruptive, keratoacantoamele eruptive, tricoepitelioamele multiple, fibrofoliculoamele multiple, trico-discoamele multiple, histiocitoma progresivă nodulară, histiocitoamele eruptive generalizate, leishmanioza, înțepăturile de insectă, neoplaziile angiomatoase, granuloma pyogenicum cu leziuni satelite, sarcomul Kaposi.

Boala Kimura, principalul diagnostic diferențial, se deosebește de HALE prin predominanța masculină și clinic prin prezența de noduli mai profunzi, cu dimensiuni de peste 2 cm, rar pruriginoși, însoțiți de limfadenopatie. Deosebirea dintre cele două afecțiuni constă și în aspectul histologic diferit al acestora, în boala Kimura vasele proliferate fiind delimitate de celule turtite iar infiltratul inflamator formează foliculi limfatici (limfoizi) înconjurați de fibroză localizată în derm, hipoderm și mușchi. Eozinofilia sanguină și imunoglobulinele E serice sunt caracteristice bolii Kimura.

În privința tratamentului, excizia chirurgicală reprezintă tratamentul de elecție în formele cu leziuni reduse. Recidivele apar îndeosebi după exciziile incomplete, fiind observate în 30% din cazuri⁷. Crioterapia este o metodă eficientă în formele diseminate. Metoda este folosită atunci când proliferarea vasculară reprezintă trăsătura proeminentă a afecțiunii. Această metodă a fost

complicații inclusiv malignancy. Almost one fifth of patients have lymphadenopathy and blood eosinophilia is inconstant found in 21% of patients⁸.

In ALHE histological appearance is characteristic consisting of a small blood vessel proliferation and a dermal inflammatory infiltrate consisting of lymphocytes and eosinophils. Blood vessels are delimited by round endothelial cells which protruded into the lumina and resulted in a characteristic ‘clous of tapisserie’ (hobnail) or ‘tombstone’ appearance. Immunohistochemistry reveals a predominance of T lymphocytes³. Radiological examinations such as MRI or angiography have to be performed to determine the visceral involvement in ALHE.

The differential diagnosis of disseminated form of ALHE should be done with conditions presenting disseminated papules and nodules such as sarcoidosis, syphilis, neurofibromatosis, disseminated xanthoma, eruptive xanthoma, eruptive keratoacanthoma, multiple trichoepithelioma, multiple fibrofolliculoma, multiple trichodiscomas, progressive nodular histiocytoma, generalized eruptive histiocytoma, leishmaniasis cutis, insect bites, angiomatous neoplasias, granuloma pyogenicum with satellite lesions, Kaposi sarcoma, etc.

Kimura’s disease, the main differential diagnosis of ALHE, differs by the masculine predominance and clinically by the presence of deeper nodules with sizes exceeding 2 cm, seldom pruritic, accompanied by lymphadenopathy. The difference between the two conditions also consists in their different histological appearance; in Kimura’s disease proliferated vessels are delimited by flattened cells and inflammatory infiltrate forms lymphoid follicles surrounded by fibrosis located in the dermis, hypodermis and muscle. Blood eosinophilia and elevated serum immunoglobulin E are characteristic for Kimura’s disease.

In terms of therapy, surgical excision is the treatment of choice in forms with fewer lesions. The recurrences occur especially after incomplete excision, being noted in 30% of cases⁷. Cryotherapy is an effective method in disseminated forms. It is used when vascular

aplicată cu succes și în cazul nostru cu dispariția completă a leziunilor și fără recidivă ulterioară. Alte terapii utilizate în HALE sunt electrodesicația, radioterapia, tratamentul cu corticoizi intralezional sau sistemic, injectarea de substanțe sclerozante, retinoizi sistemici, fototerapia, sulfatul de vinblastină sistemic, pulsed dye laser, laser CO₂.

În ciuda multitudinii de tratamente utilizate în HALE, o eficiență reală a acestora nu a fost găsită, observându-se recidive frecvente. Încercările terapeutice actuale se bazează pe folosirea de medicații precum imiquimod și mepolizumab cu inhibarea interleukinei⁵ care interferează cu producerea și activarea eozinofilelor⁸. Interferonul este acceptat în prezent ca prima linie de tratament în afecțiuni angioproliferative benigne precum heman-gioamele sau sarcomul Kaposi, iar Oguz și colab.⁹ au folosit interferonul $\alpha 2b$ în tratamentul HALE. Wang și colab.¹⁰ au prezentat un caz de HALE tratat cu unguent tacrolimus 0.1% cu dispariția leziunilor după 14 săptămâni de tratament și fără recidivă ulterioară.

Concluzie

Forma diseminată a HALE este rar întâlnită punând probleme de diagnostic diferențial și tratament.

proliferation is prominent features of the disease. This method was also successfully applied in our case with complete disappearance of lesions without subsequent relapses. Other therapies used for ALHE are electrodesiccation, radiotherapy, intralesional or systemic cortico-steroids, injection of sclerosing substances, oral retinoids, phototherapy, systemic vinblastine sulfate, pulsed dye or carbon dioxide lasers. Despite the multitude of treatments used in ALHE, their real effectiveness has not been found, observing frequent relapses. Current therapeutic attempts are based on the use of medications such as imiquimod and mepolizumab that inhibit the interleukin⁵ which interfere with the production and activation of eosinophils⁸. Interferon is currently accepted as first-line treatment in benign angioproliferative conditions such as hemangiomas or Kaposi's sarcoma, and Oguz et al.⁹ used interferon $\alpha 2b$ in the treatment of ALHE. Wang et al.¹⁰ reported a case of ALHE treated with 0.1% tacrolimus ointment with disappearance of lesions after 14 weeks of treatment without subsequent recurrence.

Conclusion

Disseminate form of ALHE is rare but it raises issues of differential diagnosis and treatment.

Bibliografie/Bibliography

1. Botet MV, Sánchez JL. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: report of a case and a review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol*. 1978 Dec;4(12):931-6.
2. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol*. 1969 Jan;81(1):1-14.
3. Olsen TG, Helwig EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinicopathologic study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985 May;12(5 Pt 1):781-96.
4. Ramchandani PL, Sabesan T, Hussein K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia masquerading as Kimura disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Jun;43(3):249-52.
5. Demitsu T, Nagato H, Inoue T. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia: Its Character and Ther-apy. *Skin Surgery* 2000;9(1): 8-16.
6. Moran CA, Suster S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (epithelioid hemangioma) of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Am J Clin Pathol*. 2005 May;123(5):762-5.
7. Villanueva Pena A, de Diego Rodriguez E, Gomez Ortega JM, Hernandez Castrillo A, Lopez Rasines G: Considerations about angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) with regard to a case localized in the penis. *Actas Urol Esp* 2005;29(1):113-117.
8. Azizzadeh M, Namazi MR, Dastghaib L, Sari-Aslani F. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and nephrotic syndrome. *Int J Dermatol*. 2005 Mar;44(3):242-4.

9. Braun-Falco M, Fischer S, Plötz SG, Ring J. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia Treated with Anti-Interleukin-5 Antibody (Mepolizumab). *Br J Dermatol*. 2004;151(5):1103-1104.
10. Oguz O, Antonov M, Demirkesen C. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia responding to interferon-alpha 2B. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Oct;21(9):1277-8.
11. Wang S, Li W. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with tacrolimus ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Feb;24(2):237.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Alexandru Oanță
E-mail : oanta_alexandru@yahoo.com

Correspondance address: Alexandru Oanta
E-mail : oanta_alexandru@yahoo.com