

Granuloma Piogênico em Receptor de Transplante Renal

Thiago Augusto Teixeira César^{1*} , Sami de Andrade Cordeiro Gadelha² , Priscilla Nogueira Gomes Hissa³ ,
Sonia Leite da Silva³ , Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes³ , Cláudia Maria Costa de Oliveira³ 

1. Universidade Federal do Ceará – Hospital Universitário Walter Cantídio – Residência Médica em Nefrologia – Fortaleza (CE), Brasil. 2. Universidade Federal do Ceará – Hospital Universitário Walter Cantídio – Residência Médica em Patologia – Fortaleza (CE), Brasil. 3. Universidade Federal do Ceará – Hospital Universitário Walter Cantídio – Departamento Sistema Urinário – Unidade de Transplante Renal – Fortaleza (CE), Brasil.

*Autor correspondente: thiago86pi@gmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Jun. 27, 2023 | Aprovado: Nov. 07, 2023

Como citar: César TAT, Gadelha SAC, Hissa PNG, Silva SL, Fernandes PFCBC, Oliveira CMC. Granuloma Piogênico em Receptor de Transplante Renal. BJT. 2023.26 (01):e3723. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.525_PORT

RESUMO

Objetivos: Este trabalho descreve um caso clínico de granuloma piogênico com apresentação e evolução atípicas, e traça uma breve revisão bibliográfica sobre a entidade nosológica. **Introdução:** O granuloma piogênico é uma lesão cutânea benigna comum, geralmente pequena, com algumas localizações mais comuns e predomínio no sexo feminino na idade adulta. Tem correlação com trauma e medicamentos. Sua fisiopatologia está em fase inicial de compreensão. Tem como alteração histopatológica típica um arranjo lobular dos capilares na base da derme. O tratamento é cirúrgico, com baixa taxa de recidiva; há alternativas não-cirúrgicas. **Relato do Caso:** Trata de um paciente de 25 anos, que 2 anos após realizar transplante renal de doador falecido desenvolveu um granuloma piogênico gigante em antebraço direito após um trauma leve. Realizou sucessivas excisões cirúrgicas, apresentando recidivas, e evoluindo com resolução apenas após suspensão do tacrolimus e realização de radioterapia. As peculiaridades deste caso são: *status* de pós-transplante renal, grande tamanho, recidivas após cirurgia e realização de radioterapia. **Conclusões:** Um paciente com granuloma piogênico, com evolução atípica, teve desfecho favorável após identificação e retirada de fator causal e terapia alternativa. Porém, este relato tem limitado potencial de generalização. Há poucas publicações de séries de casos envolvendo situações não-usuais, além do acometimento de mucosa oral, regiões paraungueais/subungueais e casos em gestantes. A radioterapia é uma intervenção pouco realizada, que pode ter valor em casos refratários. Mais estudos são necessários para descrever alternativas de tratamento, bem como confirmar a importância da descontinuação do tacrolimus na resposta clínica.

Descritores: Granuloma piogênico; Transplante de Rim; Tacrolimo; Procedimentos Cirúrgicos Ambulatórios; Braquiterapia.

Pyogenic Granuloma in Kidney Transplant Recipient

ABSTRACT

Objectives: This manuscript describes a clinical case of pyogenic granuloma with atypical presentation and evolution, and outlines a brief bibliographic review on the nosological entity. **Introduction:** Pyogenic granuloma is a common benign skin lesion, usually small, with some more common locations and predominance in females in adulthood. It has a correlation with trauma and medications. Its pathophysiology is in the initial stages of understanding. The typical histopathological alteration is a lobular arrangement of capillaries at the base of the dermis. Treatment is surgical, with a low recurrence rate; there are non-surgical alternatives. **Case report:** We report a case of a 25-years-old renal transplant patient who develops a giant Pyogenic granuloma in the right forearm after a mild trauma, 2 years after transplantation from a deceased donor. He performs successive surgical excisions, with several recurrences, which disappeared only after discontinuation of tacrolimus and radiotherapy it was performed successive. The peculiarities of this case are: post-kidney transplant status, large size, recurrences after surgery and radiotherapy. **Conclusions:** A patient with pyogenic granuloma, with atypical evolution, had a favorable outcome after identification and removal of a causative factor and alternative therapy. However, this report has limited potential for generalization. There are few publications of case series involving unusual situations, in addition do the involvement of the oral mucosa, paraungual/subungual regions and cases in pregnant women. Radiotherapy is a poorly performed intervention, which can be of value in refractory cases. Further studies are needed to achieve a greater understanding of this pathology and to describe treatment alternative, as well as confirming the importance of discontinuation of tacrolimus in the clinical response.

Descriptors: Pyogenic granuloma. Kidney transplantation. Tacrolimus. Ambulatory Surgical Procedures. Brachytherapy.

INTRODUÇÃO

O granuloma piogênico é uma lesão cutânea benigna comum¹, também chamada de hemangioma capilar lobular², mais frequente em mucosa oral³⁻⁵, especialmente em gestantes^{6,7}; sendo também é comum em regiões paraungueais/subungueais⁸. Geralmente é desencadeado por trauma ou medicamentos⁸. Costuma ter boa resposta à abordagem cirúrgica, com baixa taxa de recidiva⁹.

Há poucos casos relacionados a transplante renal¹⁰⁻¹², sendo dois pacientes em uso de ciclosporina e um em uso de tacrolimus.

Neste estudo, relata-se um caso de granuloma piogênico em paciente jovem, masculino, transplantado renal, com lesão gigante, localizada em antebraço, com provável etiologia relacionada ao inibidor de calcineurina utilizado no esquema imunossupressor e com resposta terapêutica atípica.

Descrição do caso

Paciente masculino, 25 anos, portador de DRC secundária a nefrocalcinose, em hemodiálise há 2 anos, foi submetido a transplante renal com doador falecido no Hospital Universitário Walter Cantídio, em Fortaleza, estado do Ceará, Brasil. Para imunossupressão de indução foi utilizada a timoglobulina 3mg/kg e de manutenção com micofenolato sódico, tacrolimus e prednisona. Doador falecido, do sexo masculino, 37 anos de idade, causa mortis: morte encefálica por trauma, creatinina inicial de 1,1mg/dL e final de 0,6mg/dL. O tempo de isquemia fria foi de 12 horas e 50 minutos. Evoluiu sem função retardada do enxerto e sem rejeição aguda, recendo alta hospitalar após 8 dias, com creatinina de 2,0 mg/dl, alcançando níveis de creatinina de 1,4 mg/dL após 28 dias. Das complicações pós-transplante foram relatados 2 episódios de infecção por CMV (pesquisa de DNA viral positiva, sem manifestações de doença), o primeiro 3 meses e 28 dias após o transplante, e o segundo 7 meses após, tratados preventivamente com ganciclovir; teve também infecção por BKV, 10 meses após o transplante, resolvida com redução da dose do micofenolato sódico.

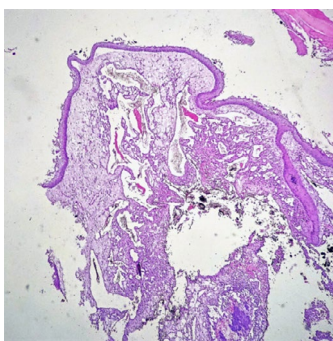
Após 22 meses de transplante, passou a apresentar lesão em antebraço direito, vegetante, pediculada, expansiva, friável e envolta em secreção purulenta, após escoriação por contato com cerca de madeira, permanecendo com corpo estranho (farpa) durante 2 dias. Realizou então, tratamento com cefalexina durante 7 dias, sem melhora. A lesão aumentou progressivamente de tamanho, alcançando 13 cm no maior diâmetro (Fig. 1):



Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

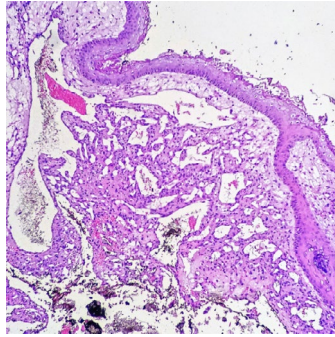
Figura 1.: Lesão vegetante em antebraço de paciente.

Foi internado no serviço de referência de pós-transplante renal e realizou antibioticoterapia com oxacilina. Na ocasião negava febre, alteração do apetite, mantendo boa disposição e bom estado geral. Uma cultura da lesão apresentou crescimento de *Enterococcus faecalis*. A antibioticoterapia foi escalonada para teicoplanina com associação de ciprofloxacino, e da mesma forma não apresentou regressão. Uma biópsia da lesão foi então realizada, demonstrando proliferação de vasos capilariformes em arranjo lobular, acompanhada de edema, infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico e extensas áreas de ulceração, compatível com granuloma piogênico (Figs. 2 e 3). Este foi o primeiro caso diagnosticado no Brasil, em pós-transplante renal. Não foram realizadas investigações para fungos e micobactérias (colorações especiais, culturas).



Fonte: Arquivo do serviço de Patologia do HUWC

Figura 2. Derme com proliferação de vasos capilariformes em arranjo lobular, acompanhada de edema e infiltrado inflamatório (HE, 40x).



Fonte: Arquivo do serviço de Patologia do HUWC

Figura 3. Detalhe de um arranjo lobular de vasos capilariformes, com edema e infiltrado inflamatório de entorno (HE, 100x).

Uma ressonância magnética do antebraço evidenciou formação expansiva pediculada em antebraço direito, com sinais de alta vascularização, não invasivo localmente, que favoreceu, neste contexto clínico, o informe histopatológico de granuloma piogênico.

Decidiu-se então pelo tratamento cirúrgico. Realizada excisão total, com bisturi frio, sem eletrocautério (Fig. 4 e 5):



Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

Figura 4. Peça cirúrgica de lesão vegetante.



Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

Figura 5. Ferida operatória, PO imediato.

Na ocasião do retorno para cirurgia plástica, que inicialmente objetivava enxertia de pele, detectou-se recidiva da lesão (Fig. 6):



Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

Figura 6. Primeira Recidiva em Antebraço.

No contexto da recidiva, a abordagem foi modificada para ampliação de bordas, realizada sem eletrocautério. Foi mantida a programação de enxertia com pele de abdome, como tentativa de bloqueio do retorno de crescimento da lesão.

O paciente apresentou uma segunda recidiva da lesão no antebraço (Fig. 7) e sinais de lesão semelhante no local da retirada do enxerto cutâneo (Fig. 8).



Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

Figura 7. Segunda recidiva do granuloma piogênico.



Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

Figura 8. Lesão em sítio doador de pele.

Foi realizada uma terceira excisão da lesão, com bisturi frio, e com hemostasia por eletrocauterio. Na avaliação etiológica, a imuno-histoquímica Anti-HHV8 foi negativa. Em seguida, iniciado radioterapia complementar e mudança na imunossupressão, com suspensão do tacrolimus e substituição por everolimus, sendo mantidos micofenolato e prednisona.

Após estas condutas, finalizou radioterapia com dose total de 30 Gy, dividida em 15 frações, com elétrons de 10MeV e evoluiu com remissão total da lesão no antebraço e abdome, sem posterior recidivas. (Fig 9).



Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

Figura 9. Aspecto da lesão em antebraço após braquiterapia.

DISCUSSÃO

O granuloma piogênico é uma lesão vascular benigna, adquirida, comum, que acomete pele e mucosas¹. Foi descrito originalmente por Poncet e Dor em 1897^{13,14}. Apresenta localizações comuns em: mucosa oral³⁻⁵, especialmente em gestantes^{6,7}, mulheres adultas e crianças^{4,5}; e região subungueal e periungueal⁸. Em adultos, há predileção por tronco e extremidades, como observado no presente

caso. Localizações atípicas incluem: cavidade nasal (128 casos¹⁵); escalpo (2 casos¹⁶); intravenosa (em mão¹⁷, periadrenal¹⁸); trato gastrointestinal (esôfago¹⁹, estômago²⁰ e íleo²¹); e pênis²².

Ocorre na maioria das vezes após trauma⁸, geralmente leve e crônico, mas há relatos de casos com trauma único²³, como neste caso. Pode ter outros fatores desencadeantes, como medicamentos^{8,24-30} (incluindo ciclosporina^{11,12,31}, tacrolimus tópico³² e tacrolimus oral¹⁰), infecções (candida¹⁹, sinusite³³) e transplante (autogênico capilar³⁴, medula óssea^{27,31}, fígado³⁵). No caso relatado, observamos um antecedente de trauma único, bem como o uso de tacrolimus, como possíveis fatores desencadeantes da lesão.

Costuma ter tamanho pequeno, não superando 2 cm; mas há caso descritos de granulomas gigantes únicos^{23,36,37}, frequentemente em indivíduos com disfunção imunológica³⁸, assim como o paciente deste relato.

Há um único caso publicado com grande semelhança com o presente relato. Baykan, na Turquia¹⁰, atendeu um paciente em pós-transplante renal, em uso de tacrolimus oral, com granuloma piogênico gigante em antebraço, que respondeu bem à exérese cirúrgica, mas apresentou recidiva na borda do enxerto de pele, respondendo bem a cauterização química com AgNO₃. Não teve mais recidivas em três meses e o tacrolimus não foi descontinuado.

A fisiopatologia do granuloma piogênico envolve resposta neoplásica hiperplásica a um estímulo angiogênico com desequilíbrio de promotores e inibidores^{1,24}. Um estudo revelou marcadores de células-tronco embrionárias nas células endoteliais e um padrão mais diferenciado nas células intersticiais, sugerindo vasculogênese de novo a partir das células-tronco primitivas³⁹. Outros marcadores são: proteína quinase ativa mitógeno-ativada⁴⁰, mutações com ativação somática de RAS⁴¹; ativação de via de sinalização MAPK/ERK, independente de mutações BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, GNA11 e GNA14⁴².

Os achados patológicos são: lesão polipóide com um arranjo lobular dos capilares na base; a epiderme sobrejacente ao granuloma pode ser achatada e atrófica, e ulcerada; na base da lesão, a epiderme é acantócica, com crescimento em sentido interno – colarete epitelial². Os vasos luminiais variam de tamanho; podem ser vistos edema estromal superficial, dilatação capilar, inflamação e tecido de granulação³.

O diagnóstico diferencial do granuloma piogênico inclui: hemangioendotelioma kaposiforme, hemangiomas infantis e malformações vasculares³³.

O tratamento do granuloma piogênico envolve a suspensão de medicações potencialmente causadoras, e inclui opções cirúrgicas e não-cirúrgicas. Há baixa taxa de recidiva após abordagem cirúrgica (5,05%), aumentando com uso de cauterização⁹. No presente caso, as duas primeiras exéreses da lesão foram sem cauterização, mas no episódio mais grave foi utilizada a eletrocauterização. Entre as opções alternativas, há a cauterização química com AgNO₃¹⁰, o laser de Hólmio Nd/YAG⁴³, embolização e ressecção endoscópica²⁰, e radioterapia⁴⁴ apud^{9,9,12}. Concomitante ao início do tratamento radioterápico, foi optado pela suspensão do tacrolimus por haver relatos com a apresentação tópica, de que poderia ser uma causa.

As particularidades do caso em questão são: o grande tamanho da lesão; o contexto de o paciente ser transplantado de órgão sólido (há poucos outros relatos no mundo) e a correlação com o uso do tacrolimus oral (um caso); as múltiplas recidivas após cirurgias (geralmente não há recidiva após exérese)⁹; ter tido resposta terapêutica apenas após suspensão do imunossupressor e realização de radioterapia, intervenção descrita previamente em somente dois outros casos^{45,9,12}.

CONCLUSÃO

O granuloma piogênico é uma lesão cutânea proliferativa benigna de rápido crescimento, cuja patogênese ainda está em fase inicial de compreensão. Fatores desencadeantes conhecidos incluem trauma, infecções e vários medicamentos. A lesão costuma responder bem à cirurgia.

O caso em questão diferencia-se pelo fato de o paciente ser um receptor de transplante renal e ter feito uso de tacrolimus, além de lesão ser grande, recidivante após cirurgias, e ter tido resposta terapêutica à radioterapia e suspensão do tacrolimus.

Este trabalho tem limitado potencial de produzir generalizações, por se tratar de um relato de caso, e em especial por envolver um caso com muitas particularidades.

Há poucas publicações de séries de casos envolvendo situações diferentes das usuais, (acometimento de mucosa oral, casos em gestantes e lesões paraungueais/subungueais). E, no Brasil, este é o primeiro em pós-transplante renal. A radioterapia é uma intervenção pouco realizada, que pode ter valor em casos refratários a medidas habituais. Mais estudos são necessários para atingir maior compreensão desta patologia e para descrever opções alternativas de tratamento.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Cesar TA, Hissa PNG, Oliveira CMC, Gadelha SAC; **Concepção e projeto:** Silva SL; **Análise e interpretação dos dados:** Oliveira CMC, Silva SL; **Redação do artigo:** Cesar TA; **Revisão crítica:** Oliveira CMC, Hissa PNG; **Aprovação final:** Fernandes PFCBC.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados e analisados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos profissionais envolvidos no caso, em especial da Patologia, Dermatologia e Cirurgia Plástica.

REFERÊNCIAS

1. Giblin AV, Clover AJP, Athanassopoulos A, Budny PG. Pyogenic granuloma - the quest for optimum treatment: Audit of treatment of 408 cases. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2007;60(9):1030-5. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.10.018>
2. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (Lobular Capillary Hemangioma): A Clinicopathologic Study of 178 Cases. *Pediatr Dermatol.* 1991;8(4):267-76. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1991.tb00931.x>
3. 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 [citado em 03 de fevereiro de 2020];4(5):470-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7435775/>
4. Saravana GHL. Oral pyogenic granuloma: A review of 137 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47(4):318-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.01.002>
5. Gordón-Núñez MA, De Vasconcelos Carvalho M, Benevenuto TG, Lopes MFF, Silva LMM, Galvão HC. Oral pyogenic granuloma: A retrospective analysis of 293 cases in a Brazilian population. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2185-8. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.070>
6. Kroupouzou G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):1-9. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.114595>
7. Bett JVS, Batistella EÂ, Melo G, Munhoz E de A, Silva CAB, Guerra EN da S, et al. Prevalence of oral mucosal disorders during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2019;48(4):270-277. <https://doi.org/10.1111/jop.12831>
8. Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C, Tosti A, De Berker D, Richert B. Periungual and subungual pyogenic granuloma. *Br J Dermatol.* 2010;163(5):941-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09906.x>
9. Lee J, Sinno H, Tahiri Y, Gilardino MS. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: A review. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2011;64(9):1216-20. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.12.021>
10. Baykan H, Ozyurt K, Ozkan F, Sen H, Altınoluk B, Ozkose M. Giant pyogenic granuloma in a renal transplant patient. *Eur J Plast Surg.* 2013;36(4):271-4. <https://doi.org/10.1007/s00238-012-0705-3>
11. Al-Zayer M, Fonseca M, Ship JA. Pyogenic granuloma in a renal transplant patient: case report. *Spec Care Dent [Internet].* 2001;21(5):187-90. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2001.tb00253.x>
12. Le Meur Y, Bedane C, Clavère P, Peyronnet P, Leroux-Robert C. A proliferative vascular tumour of the skin in a kidney-transplant recipient (recurrent pyogenic granuloma with satellitosis). *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(6):1271-3. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.6.1271>
13. Poncet A, DL. Botryomycose humaine. *Rev Chir.* 1897 [citado em 17 de janeiro de 2020];18:996-1003.
14. Marla V, Shrestha A, Goel K, Shrestha S. The histopathological spectrum of pyogenic granuloma: A case series. *Case Rep Dent.* 2016;2016:1323798. <https://doi.org/10.1155/2016/1323798>
15. Lopez A, Tang S, Kacker A, Scognamiglio T. Demographics and etiologic factors of nasal pyogenic granuloma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(10):1094-7. <https://doi.org/10.1002/alr.21781>

16. Chandra BS, Rao PN. Two cases of giant pyogenic granuloma of scalp. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(4):292-295. <https://doi.org/10.4103%2F2229-5178.120640>
17. Joethy J, Al Jajeh I, Tay SC. Intravenous pyogenic granuloma of the hand - a case report. *Hand Surg.* 2011;16(1):87-9. <https://doi.org/10.1142/s0218810411005126>
18. Risio D, Selvaggi F, Viola P, Lattanzio G, Legnini M, D'Aulerio A, et al. Intravenous pyogenic granuloma of the right adrenal gland: report of a case. *Surg Today.* 2013;43(5):569-73. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0261-2>
19. Suarez-Zamora DA, Rodriguez-Urrego PA, Solano-Mariño J, Sierra-Arango F, Palau-Lazaro MA. Esophageal Pyogenic granuloma: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol.* 2018;26(8):735-8. <https://doi.org/10.1177/1066896918773476>
20. Kusakabe A, Kato H, Hayashi K, Igami T, Hasegawa H, Tsuzuki T, et al. Pyogenic granuloma of the stomach successfully treated by endoscopic resection after transarterial embolization of the feeding artery. *J Gastroenterol.* 2005;40(5):530-5. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1579-3>
21. Tanaka A, Kamada T, Hirakawa K, Koga H, Fujimura Y, Iida M, et al. Pyogenic granuloma in the ileum. *Dig Endosc.* 2007;19(4):189-91. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2007.00747.x>
22. Akbulut F, Akbulut T, Kucukdurmaz F, Sonmezay E, Simsek A, Gurbuz G. Huge Pyogenic granuloma of the Penis. *Case Rep Urol.* 2015;2015:263168. <https://doi.org/10.1155/2015/263168>
23. De Carvalho FK, Pinheiro TN, Arid J, De Queiroz AM, De Rossi A, Nelson-Filho P. Trauma-induced giant pyogenic granuloma in the upper lip. *J Dent Child.* 2015 [citado em 08 de dezembro de 2019];82(3):168-70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731254/>
24. Piguet V, Borradori L. Pyogenic granuloma-like lesions during capecitabine therapy . *British Journal of Dermatology.* 2002;147(6):1270-2. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.05000_6.x
25. High WA. Gefitinib: A cause of pyogenic granulomalike lesions of the nail. *Archives of Dermatology.* 2006;142(7):939. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.7.939-a>
26. Curr N, Saunders H, Murugasu A, Cooray P, Schwarz M, Gin D. Multiple periungual pyogenic granulomas following systemic 5-fluorouracil. *Australas J Dermatol.* 2006;47(2):130-3. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2006.00248.x>
27. Lee L, Miller PA, Maxymiw WG, Messner HA, Rotstein LE. Intraoral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow transplant. Report of three cases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(5):607-10. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(94\)90173-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(94)90173-2)
28. Devillers C, Vanhootehem O, Henrijean A, Ramaut M, De La Brassinne M. Subungueal pyogenic granuloma secondary to docetaxel therapy. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2009;34(2):251-2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02799.x>
29. Bouscarat F, Bouchard C, Bouhour D. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. *New England Journal of Medicine.* 1998;338(24):1776-7. <https://doi.org/10.1056/nejm199806113382417>
30. Wollina U. Systemic Drug-induced Chronic Paronychia and Periungual Pyogenic granuloma. *Indian Dermatol Online J [Internet].* 2018;9(5):293-8. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_133_18
31. Kanda Y, Arai C, Chizuka A, Suguro M, Hamaki T, Yamamoto R, et al. Pyogenic granuloma of the tongue early after allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2000;37(3-4):445-9. <https://doi.org/10.3109/10428190009089447>
32. Tsambaos D, Badavanis G, Monastirli A, Pasmatzis E. Pyogenic granuloma on Facial Skin Associated With Long-Term Topical Pyogenic granuloma on Facial Skin Associated With Long-Term Topical Application of Tacrolimus. *Hosp CHRONICLES [Internet].* 2019 [citado em 03 de janeiro de 2020];14(2):60-62. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338127425_Pyogenic_Granuloma_on_Facial_Skin_Associated_With_Long-Term_Topical_Application_of_Tacrolimus
33. Putra J, Rymeski B, Merrow AC, Dasgupta R, Gupta A. Four cases of pediatric deep-seated/subcutaneous pyogenic granuloma: Review of literature and differential diagnosis. *J Cutan Pathol.* 2017;44(6):516-22. <https://doi.org/10.1111/cup.12923>
34. Sarnoff DS, Goldberg DJ, Greenspan AH, Albom MJ. Residents'Corner: Multiple Pyogenic granuloma-like Lesions Following Hair Transplantation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1985;11(1):32-4. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1985.tb02888.x>
35. Chu P, LeBoit PE. An eruptive vascular proliferation resembling acquired tufted angioma in the recipient of a liver transplant. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(2 Pt 2):322-5. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70046-i](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70046-i)
36. Dissemond J, Grabbe S. Giant pyogenic granuloma. *CMAJ.* 2008;178(1):25-26. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070043>
37. Shivaswamy S, Sanjay Jain A, Tambwekar S, Siddiqui N, Koshy A, Shankar A. A rare case of generalized pyogenic granuloma: A case report. *Quintessence Int (Berl).* 2011 [citado em 05 de janeiro de 2020];42(6):493-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21519587/>
38. Plovanich M, Tsibris HC, Lian CG, Mostaghimi A. Giant pyogenic granuloma in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Case Rep Dermatol.* 2014;6(3):227-31. <https://doi.org/10.1159%2F000367935>

39. Blackwell MG, Itinteang T, Chibnall AM, Davis PF, Tan ST. Expression of embryonic stem cell markers in pyogenic granuloma. *J Cutan Pathol*. 2016;43(12):1096-1101. <https://doi.org/10.1111/cup.12786>
40. Arbiser JL, Weiss SW, Arbiser ZK, Bravo F, Govindajaran B, Caceres-Rios H, et al. Differential expression of active mitogen-activated protein kinase in cutaneous endothelial neoplasms: Implications for biologic behavior and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(2):193-7. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.111632>
41. Lim YH, Douglas SR, Ko CJ, Antaya RJ, McNiff JM, Zhou J, et al. Somatic activating RAS mutations cause vascular tumors including pyogenic granuloma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(6):1698-1700. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.55>
42. Pereira TDSE, de Amorim LSD, Pereira NB, Vitório JG, Duarte-Andrade FF, Guimarães LM, et al. Oral pyogenic granulomas show MAPK/ERK signaling pathway activation, which occurs independently of BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, GNA11, and GNA14 mutations. *J Oral Pathol Med [Internet]*. 2019;48(10):906-10. <https://doi.org/10.1111/jop.12922>
43. Yang C, Liu S. Treatment of giant pyogenic granuloma with the Nd:YAG holmium laser: A case report. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(4):225-7. <https://doi.org/10.3109/14764172.2013.769270>
44. Hamilton R, Nicholas G, Royster HP. Recurrent pyogenic granuloma. *Plast Reconstr Surg [Internet]*. 1968;41(2):145-8. <http://doi.org/10.1097/00006534-196802000-00008>