الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

علاج الحبيبوم المقيح بحقن الايثانول المطلق

Treatment of Pyogenic Granuloma with injection of Absolute Ethanol

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا(الماجستير)في

الأمراض الجلدية و الزهرية

إشراف :أ.م.د. فايز الدغلاوي برئاسة : أ.م.د منال محمد

إعداد: د.ليلاس نضال العلي

العام الدراسي 2018-2019

كلمة شكر

شكرًا ..لأنك معي تعلم عني ما لا يعلمه أحد .. تخفف حزني الذي لا أحدث به أحد .. و تسمع شكواي التي لا أبوح بها لأحد .. وترحمني أكثر مما يفعل أي أحد، شكرًا .. لأنك تسمعني مهما ابتعدت عنك و ترحمني مهما قصرت و تأخذ بيدي كلما إليك عدت ، شكرًا .. لأنك تقبلني بكل سوئي و زلاتي و تقصيري .. لأنك تعذرني و دائما تعطيني .. لأنك ربي الرحمن الرحيم.

أتقدم بخالص الشكر و الوفاء لمن زرعهم الله في دربنا شجرات يانعة تعطينا الخير و المعرفة الأساتذة و المشرفين الأعزاء.

وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور فايز الدغلاوي لتفضله بالإشراف على هذا البحث، و رئيسة قسم الأمراض الجلدية و الزهرية الأستاذة الدكتورة منال صلاح الدين محمد.

و الشكر العميق لأعضاء لجنة الحكم (الأستاذ الدكتور نضال حمادي و الدكتور عمر ليلا) لتفضلهم بمراجعة و مناقشة البحث بكل أمانة و محبة .

إهداء

الى الأميرة امي .. الى من هي في الحياة حياة:

اني أحبك يا حبيبتي .. منذ أبصرت الحياة و منذ أن نطق اللسان .. فأنا بقربك أستطيب العيش أشعر بالأمان .. فدوام نبضك يا حبيبة القلب غاية مطلبي .. ولئن بذلت سنين عمري ما وفيتك يا أمي ..

الى الطيب أبي:

في العشق أنت .. في الشوق أنت .. و الحب هو أنت .. و حياتي ملك لك أنت.. فمن أنا دونك يا أبي.!؟ قل لي: أيغدو البحر بحرًا دون ماء..؟

الى إخوتي الأعزاء :

.. أنتم عروق متصلة بقلبي .. لا يحلو النبض إلا بكم .. فأنتم قطعة من روحي و الروح غالية .. وأنتم نفسي .. ومنكم أعيش .

إلى أرواح أحبها .. رحلت و توسدت التراب .. حبهم في قلبي و في ذاكرة المكان .. يهلك نفسي الحنين لملامحهم .. اللهم نور قبورهم و اغمرهم برحمة منك يا كريم ..

عمتي :

هي جميع النساء الطيبات .. هي كل الأشياء البيضاء ..التي لا تكتب .. بل ترتل في دعاء ..فهي في قلبي .. و بعيدة عن عيني .. وهي تحت عينك يا الله فاحفظها لي أينما كانت ..

إلى جدتي الغالية :

يامخزن العطف و الدفء و شرفة الحياة .. كل يوم أفتقدك .. أفتقدك اليوم أكثر من الأمس .. و في الغد أكثر من اليوم.. و أدعو الرب أن يجمعني بك ..

إلى صديقاتي :

اللاتي جعلنني حائرة شاكرة .. للحد الذي يجعلني أقول لنفسي ما الذي فعلته يا الله لترضى عني و تبعث لي هذه الجنة المصغرة ..

و أخيرًا أهدي لكل روح شاركتني بدعائها

الفهرس :

الباب الأول: الدراسة النظرية	4
الباب الثاني: الدراسة العملية	30
الباب الثالث: النتائج و المناقشة	52
الباب الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية	54
الباب الخامس: المقترحات و التوصيات	55
الباب السادس: ملخص البحث	56
الباب السابع: المراجع	57

الدراسة النظرية

الورم الحبيبي المقيح

التعريف Definition:

الورم الحبيبي المقيح هو ورم وعائي سليم مكتسب وشائع، مفرد غالباً، معنق أو لاطئ، نازف بسهولة عند رضه، يصيب الجلد و الأغشية المخاطية . وهو عبارة عن عقيدة وعائية تظهر في موقع لإصابة سابقة في كثير من الأحيان، تتطور بسرعة و تتكون من تكاثر للشعيرات الدموية بشكل مفصص داخل لحمة وذمية. **(1)**

يعد العالمان (Poncet & Dor)أول من وثق هذا المرض وذلك في عام 1897 حيث طرحا مصطلح الداء العنقودي الإنساني(Botryomycoma) وشبَها هذه الآفة بآفة فطرية.

وطرح (Hartzel) عام 1904 مصطلح الورم الحبيبي المقيح لاعتقاده أن سبب الآفة حدثية خمجية. بينما طرح (Kuttner)عام 1905 مصطلح الورم الحبيبي ذو الشعيرات المتوسعة، لكن كلا المصطلحين خاطئ حيث لا توجد أدلة على تورط أي عامل خمجي في حدوث الورم، ولا يبدي ارتكاساً حبيبومياً بالفحص النسيجي، فهو ليس آفة خمجية ولا حبيبومية بل الحدثية الرئيسية هي فرط تصنع وعائي ارتكاسي . **(2)**

مرادفات Synonyms(1-2):

- **الورم الحبيبي ذو الشعيرات المتوسعة (Granuloma telangiectaticum)**
- **الورم الحبيبي الحملي(Granuloma gravidarum)**
- **الورم الحبيبي القيحي الظفري**
- **الورم العنقودي(Botryomycoma)**
- **الورم الوعائي الدموي الشعري الفصيصي (lobular capillary haemangioma)**
- **ورم الحمل (Tumor of pregnancy)**
- **الورم الوعائي الطفحي(Eruptive hemangioma)**

الوبائيات Epidemiology:

يعتبر الورم الحبيبي المقيح آفة شائعة الحدوث، تصيب فئة عمرية واسعة مع ذروة إصابة في العقد الثاني من الحياة (3)، حيث يصيب اليافعين والبالغين دون سن الثلاثين، ولكنه غير مألوف عند المسنين أو الأطفال دون 6 أشهر من العمر.(2،4)

هناك ميل لإصابة الذكور باستثناء الآفات التي تظهر في تجويف الفم والتي تعد أكثر شيوعاً عند الإناث (4).

ولا يوجد ميل عرقي محدد للورم الحبيبي المقيح، إذ تصاب به كل الأعراق(1).

صورة (1) حبيبوم مقيح فموي عند مريضة حامل

السببيات و الإمراضية Etiology and Pathogenesis:

إن الآلية الدقيقة لتطور الورم الحبيبي المقيح غير معروفة. لكن معظم النظريات تدور حول أنه يمثل استجابة لمحرض وعائي المنشأ مع حدوث اضطراب في التوازن بين العوامل المحرضة والعوامل المثبطة للتنشؤ الوعائي(5). حيث تم اكتشاف شذوذات وموجودات مناعية كيميائية ومورثية أهمها :

1- زيادة التعبير عن عوامل النمو ذات المنشأ الوعائي كعامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) (5).

2- زيادة التعبير عن عوامل الانتساخ P-ATF2 و STAT3 التي قد تلعب دوراً في عملية تكون الورم(6)

3- زيادة التعبير عن سبل نقل الإشارة الخلوية خاصة MPAK (mitogen-activated protein kinase) حيث وجد أن هناك تعبير قوي عنه في الأورام الوعائية السليمة في حين كان منخفضاً بشكل كبير في الأورام الخبيثة، وخلصت الدراسة الى أن وجود تفاعل مناعي إيجابي له يتناسب عكساً مع درجة الخباثة(7).

4- زيادة التعبير عن أكسيد النيتريك البطانية (eNOs)، CD34 ، والتعبير عن (CD105 / endoglin) وهي واسمات لتكوين الأوعية في الأورام الحبيبية القيحية. وذكرت الدراسة أن CD105 له علاقة أكبر مع تكون الأوعية الجديدة(8-9).

5- كشفت إحدى الدراسات عن وجود شارة مورثية مميزة للورم الحبيبي المقيح هي FLT4، وهي ترمز مستقبل تيروزين كيناز مرتبط بتكون الأوعية الدموية المرضي. وخلصت إلى أن الورم الحبيبي المقيح هو آفة ارتكاسية ناجمة عن أذية نسيجية مترافقة بنقص أكسجة و خلل في آلية شفاء الجروح، مع تكاثر وعائي بإشراف FLT4 وسبيل أكسيد النيتريك(10).

6- قد يكون COX-2 و IL-10 مشتركين في التسبب في حدوث الأورام الحبيبية المقيحة الفموية(11).

7- تم التعرف على طفرات BRAF و RAS، مما يشير إلى عملية تكون ورمي حقيقية (12-13).

و قد افترضت عدة عوامل من الممكن أن تلعب دوراً بالإمراضية مثل:

1- الرض: وهو غالباً السبب الرئيسي ففي إحدى الدراسات تمكن 58 % من المرضى من تذكر قصة رض سابقة خاصة في الورم الحبيبي القيحي الظفري، مثل الظفر الناشب(14)، الاحتكاك مع الأحذية (15). كما أن وجود جسم أجنبي قد يعزز تطور الآفة ويؤدي لحدوث النكس في حال عدم إزالته(16).

صورة (2)حبيبوم مقيح تالي لظفر ناشب

2- الأدوية: تعد الأورام الحبيبية المقيحة المتعددة هي السمة الرئيسية للحالات المحرضة دوائياً، وخاصة عندما تظهر على أصابع اليدين والقدمين. اتهم العديد من الأدوية بذلك بما فيها:

- الريتينوئيدات (الجهازية والموضعية)(17): ويمكن الحد من هذا الأثر الجانبي باستخدام جرعة أولية أقل من الريتينوئيدات (18-19)
- العلاجات المضادة للفيروسات القهقرية (إندينافير، لاميفودين)(20-21-22)
- العلاجات المضادة للأورام، مثل مثبطات عامل نمو البشرة (EGFR) (سيتوكسيماب، جيفيتينيب)(17)، والتي عادة ما تترافق بظهور الورم الحبيبي المقيح بعد شهرين من بدء العلاج (23)
- أدوية من عائلة فلوروبيريميدين(كابيسيتابين)(24-25-26)
- أدوية من عائلة تاكسي (دوسيتاكسيل، باكليتاكسيل)(17-27)

- اريثروبيوتين(28)
- ليفوتيروكسين (29)
- ميتوزانثرونيس (30)
- السيكلوسبورين (31)
- 5-فلوروبوراسيل الجهازي(32).

صورة(4)حبيبوم مقيح متعدد عند مريض عد شديد معالج بالايزوتريتينوئين

صورة(3) حبيبوم مقيح متعدد تالي لاستخدام انديناڤير

3- التأثيرات الهرمونية: يظهر الورم الحبيبي المقيح عند الحوامل في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل، وغالباً ما يكون فموياً. واصطلح على تسميته بـ الورم الحبيبي المقيح الحملي (Granuloma gravidarum)(4). كما سجلت حالات ناتجة عن استخدام مانعات الحمل الفموية والعلاج بالهرمونات البديلة. (33)

4- مواقع الحروق(34) و خاصة الشكل الطفحي منه .

5- الفيروسات(35-36)

6- التشوهات الوعائية المجهرية: قد يظهر الورم الحبيبي المقيح داخل وحمة قربة النبيذ (37)، كما تم تسجيل حالات من الأورام الحبيبية المقيحة تالية للعلاج بالليزر الصباغي النابض للأورام الوعائية الكرزية ووحمة قربة النبيذ (38-39).

7- أذية الأعصاب الطرفية: تؤدي العديد من الحالات التي تترافق مع أذية الأعصاب الطرفية إلى تبدلات ظفرية وتشكل الورم الحبيبي المقيح. فالتثبيت غير الصحيح بالجبائر على سبيل المثال يسبب تأذي الأعصاب بالضغط الميكانيكي(40)، ما يؤدي إلى إحساس المرضى بالمذل والألم، ثم يحدث انفصال الجزء الداني للصفيحة الظفرية (تساقط الاظافر) بعد بضعة أيام من إزالة الجبيرة، ويترافق مع تورم الطية حول الظفر وتشكل الورم الحبيبي المقيح تحت الطية الظفرية الدانية. كما لوحظت تبدلات ظفرية مماثلة في الحثل الودي الانعكاسي (41)، وتم تسجيل حالات من الورم الحبيبي المقيح بعد متلازمة غيلان باريه (42)، في المرضى الذين يعانون من شلل نصفي (43) وبعد حوادث من نقص الأكسجة (44).

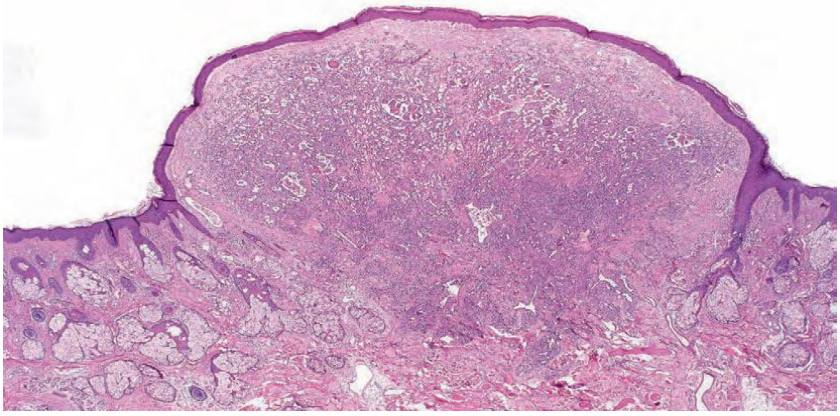
8- الأمراض الجهازية الالتهابية: تم تسجيل تطور أورام حبيبية مقيحة متعددة حول الأظافر في الساركوئيد الجلدي، الصداف، والتهاب المفاصل الفقاري سلبي المصل (16).

التشريح المرضي Pathology (1)

يتألف الورم الحبيبي المقيح من تكاثر مفصص من الأوعية الدموية الصغيرة، التي تنبثق من خلال أذية في البشرة لتشكل ورم كروي معنق، مع بقاء حوية (collarette) بشروية تحيط بقاعدة الآفة وتغطي جزء من الورم بطبقة رقيقة (45).

تتواجد الأوعية المتكاثرة ضمن لحمة كولاجينية مخاطية، وتبطنها طبقة واحدة من خلايا بطانية منتبجة النوى، كما هو الحال في النسيج الحبيبي الحديث(46).

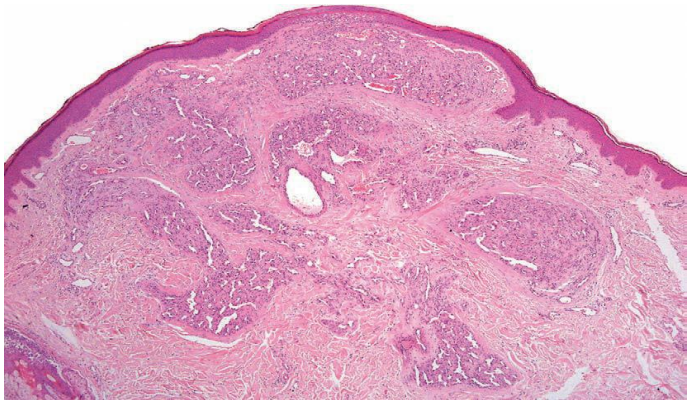
تلاحظ مظاهر انقسامية بارزة في الآفة، ويمكن مشاهدة ارتشاح من خلايا التهابية حادة ومزمنة في الآفات المتقرحة فقط وهنا تكون البشرة المجاورة شواكية غالباً.



صورة(5)يظهر الهيكل السليلي للآفة و الطويق حولها

تميل الآفات القديمة إلى التليف جزئياً، كما تم تسجيل حدوث استحالات عظمية و تكون الدم خارج النقي بشكل استثنائي(47)، ولوحظ شذوذ خلوي بؤري في حالات نادرة نتيجة تنكس الآفة مما يزيد إمكانية الخباثة.

قد تتطور آفات ساتلة حول الورم الحبيبي المقيح في حالات نادرة، خاصة عند الأطفال وبعد المعالجة، وهي تمتلك نفس الخواص التشريحية المرضية للآفة البدئية. استجابة هذه الآفات للمعالجات التخريبية البسيطة تنفي احتمالات الخباثة. تتطور السواتل غالباً في الحالات التي تظهر امتداداً للنسيج الشحمي تحت الجلد.(48)



صورة(6)فصيصات متعددة مع لحمة ليفية

تبدي التلوينات المناعية النسيجية الموجودات التالية :

- إيجابية بروتين (Wilms tumor 1 protein) في حالات الأورام و التكاثرات الوعائية كالورم الحبيبي المقيح (49)، في حين يكون سلبياً في التشوهات الوعائية.
- إيجابية مستضد العامل (VIII , CD31, CD34 , Ulex europeus agglutinin lectin) (50).
- سلبية ناقل الغلوكوز الأول(GLUT1) ، وهذا يميزه عن الأورام الوعائية الطفلية.(51)

المظاهر السريرية Clinical features: (1)

الورم الحبيبي المقيح هو ورم وعائي الطبيعة، يتراوح لونه من الأحمر الساطع إلى الأحمر المائل للبني إلى الأسود المزرق. وهو قابل للانضغاط جزئياً، ولكن لا يشحب تماماً بالضغط وغير نابض.

تغطي سطح الآفات الباكرة ذات اللون الأحمر الفاتح بشرة رقيقة سليمة، أما الآفات الأقدم والأكثر قتامة فغالباً ما تتآكل و تتجلب، مع ميل لحدوث النزف بسهولة. يأخذ السطح أحيانًا الشكل الثؤلولي أو شكل توت العليق (raspberry– like) .

ينمو الورم الحبيبي المقيح بشكل سريع خلال أسابيع إلى أشهر ثم يتوقف النمو ويستقر. يبلغ حجم الورم عادة بين 5 – 10 ملم، ولكن قد يصل إلى 50 ملم. و التراجع العفوي نادر الحدوث.

صورة(7)مظهر سريري لحبيبوم مقيح على طرف الاصبع

يبدو الورم الحبيبي المقيح كورم مدور معنق غالباً لاطئ أحياناً، تحيط الحوية بقاعدته. ويتظاهر غالباً بشكل آفة وحيدة، لكن ذكرت حالات من ورم حبيبي مقيح متعدد سنتعرض لأسبابها لاحقاً.

أكثر مناطق الجسم إصابة هي: اليدين، وخاصة الأصابع. كما تصاب القدمان والشفاه والرأس والقسم العلوي من الجذع، والأسطح المخاطية للفم والمنطقة حول الشرج. ولكن تعتبر إصابة الجلد أكثر شيوعاً من إصابة المخاطيات، ففي دراسة شملت 325 حالة ورم حبيبي مقيح كانت نسبة إصابة الجلد 86%(3). لوحظ اختلاف بتوزع الآفات بين الأطفال و البالغين، ففي حين تميل الآفات للتوضع على الجذع و الأطراف عند البالغين تميل للتوضع على الرأس والعنق عند الأطفال(3-5-52).

صورة(8)حبيبوم مقيح على العنق عند طفلة

من الناحية العرضية يكون الورم الحبيبي المقيح عادة غير مؤلم، لكن قد يلاحظ نزيف، تآكل، تقرح، تقيح، أو تجلب الورم في كثير من الأحيان. وتكون شكوى المريض الأساسية مظهر الكتلة الورمية والنزف المتكرر.

تتطور حول الورم الحبيبي أحياناً آفات ساتلية (satellite lesions) خاصة على الجذع، ويكون لها نفس إمراضية الآفة البدئية وتستجيب لتدابير مخربة بسيطة، وبالتالي استبعاد الخباثة (48).

إن الطيف السريري لهذا الورم الوعائي واسع، فبالإضافة إلى الشكل الشائع المفرد منه توجد أشكال سريرية أخرى أقل حدوثاً. ويجمع بين هذه الأشكال كلها المظهر النسيجي الفصيصي للشعريات الدموية الوصفي للورم الحبيبي المقيح.

وهذه الأشكال السريرية هي :

1- **الورم الحبيبي المقيح المنتشر الطفحي (Eruptive Pyogenic Granuloma)**: وهذا قد يكون مرافق ل : الطفوح الدوائية(53)، الحروق بما في ذلك الصواعق(54)، وبعد التهاب الجلد التقشري(55). يصبح تمييزه في هذه الحالة عن الورام الوعائي العصوي ضرورياً لأن الأخير يتظاهر بآفات متعددة.

2- **الورم الحبيبي المقيح ضمن التشوهات الوعائية:** يشاهد عند الرضع والأطفال الصغار، ويظهر كتجمع من عدة أورام حبيبية مقيحة على حساب تشوه وعائي. ومن ذلك التشوهات الشعرية أو الشريانية الوريدية(56) مثل وحمة قربة النبيذ (57) أو الأورام الوعائية الكرزية المعالجة بالليزر الصباغي النابض (58)

3- **الورم الحبيبي المقيح ذو السواتل المتعددة (Granuloma Pyogenicum with multiple saeppitosis)**(48): تظهر السواتل إما بشكل عفوي أو تالية لعلاج الورم الحبيبي المقيح البدئي. تحدث عادةً عند الأطفال و تتراجع عفوياً بعد 6-12 شهر عند كل المرضى تقريباً. وتتطور السواتل مع أو دون الآفة البدئية، بعد فترة تتراوح بين أسبوع إلى 4 أشهر أو أكثر من معالجة الآفة البدئية. سريرياً نلاحظ حطاطات عقيدية لاطئة، حمراء فاتحة، ملساء، لا عرضية، يتراوح قطرها بين 1مم

إلى 1سم. وتكون السواتل القريبة من الآفة البدئية أكبر وأكثر عدداً وتتطور بغالبيتها على الجذع و خاصة الكتف (52).

4- **الورم الحبيبي المقيح الخلقي:** هو حالة نادرة جداً، لا يمكن تمييزه عن الورم الوعائي الطفلي إلا بالفحص النسيجي مع إجراء تلوينات ناقل الغلوكوز الأول (GLUT 1) (57-58).

5- **الورم الحبيبي المقيح تحت الجلد (Subcutaneous Granuloma Pyogenicum):** تم تسجيل حالتين عند مرضى لديهم إيجابية أضداد الفوسفولبيد.(59-60)

6- **الورم الحبيبي المقيح داخل الوعائي(Intravenous Granuloma Pyogenicum):** يشبه نسيجياً الآفة التقليدية إلا أنه يفتقر إلى الارتشاح الالتهابي(61).

7- **الآفات الشبيهة بالحبيبوم المقيح أثناء العلاج بالريتينوئيدات (Granuloma Pyogenicum – like lesions):**

تظهر هذه الآفات أثناء العلاج الموضعي أو الفموي للعد الشائع بالإيزوتريتينوئين خاصة على حساب الاندفاعات العدية المتراجعة على الصدر والظهر(18)، سريرياً تبدو كعقيدات من النسيج الحبيبي الزائد تشبه الورم الحبيبي المقيح(19). وقد تتطور أيضاً عند مرضى الصداف أثناء معالجتهم بالإيتريتينات في أي منطقة من الجسم مثل الطيات الظفرية. تشبه هذه الآفات نسيجياً الورم الحبيبي المقيح لكن دون وجود الحوية البشروية(62). يمكن تدبير هذه الحالة بتخفيض الجرعة أو إيقاف العلاج بالريتينوئيدات، ويمكن اللجوء للستيروئيدات في بعض الحالات. (19)

8- **إصابة الأظافر(الورم الحبيبي المقيح الظفري Nail pyogenic granuloma)**(63)

يظهر عادةً في الطية الظفرية الدانية، ولكن قد يتطور تحت الظفر أو على سرير الظفر و قد يترافق مع انحلال أظافر. له عدة أسباب منها الرضوض (مثل الظفر الناشب، هوس قضم الاظافر، تشذيب الأظافر العنيف وحوادث اختراق جسم أجنبي)، وتعد السبب الأكثر شيوعاً للورم الحبيبي القيحي الظفري. يليها من حيث الشيوع الأدوية التي تتميز بإصابة عدة أصابع من اليدين والقدمين(الإصابة المتعددة)(14)، إصابة الأعصاب الطرفية، بعض الأمراض الجهازية الالتهابية (الساركوئيد الجلدي، والصداف).

أمام الآفات الوحيدة ودون إمراضية واضحة ينبغي إجراء الفحص النسيجي دائماً لاستبعاد الميلانوما اللاميلانية أو السرطانة شائكة الخلايا (17).

9- **الورم الحبيبي المقيح الحملي (Granuloma gravidarum):** يظهر عادةً في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل. يتوضع بشكل خاص على اللثة أو أي جزء من مخاطية الفم. يزداد حجمه أثناء الحمل ليتراجع عفوياً بعد الولادة. (64)

10- **الورم الحبيبي المقيح المخاطي:** يحدث عادة في التجويف الفموي، وأكثر الأماكن شيوعاً مخاطية الشفة واللثة (4). قد يحدث وبشكل نادر في باقي أقسام السبيل الهضمي، ليتظاهر بنزف صريح، فقر دم، عسر بلع(65)، أو يكون غير عرضي فيكشف صدفة.

11- قد يظهر الورم الحبيبي المقيح في المجرى الهوائي العلوي، العين، الجهاز العصبي المركزي والمثانة(63).

التشخيص و التشخيص التفريقي (Diagnosis and differential diagnosis)

إن تشخيص الورم الحبيبي المقيح سهل عادةً، فبدء ظهور الورم التالي للرض ونموه السريع ونزفه بالرض الخفيف وظهوره على النواحي المكشوفة كلها معطيات سريرية توجِه نحو تشخيص الآفة. رغم ذلك أبدت دراسة سلسلة من الحالات أن التشخيص السريري لدى 38٪ من مرضى الورم الحبيبي المقيح كان خاطئاً.(66)

توصي الدراسات الحديثة بالاستعانة بمنظار الجلد لتحسين تشخيص الورم الحبيبي المقيح، اعتماداً على الموجودات التالية(67):

1- منطقة زهرية إلى حمراء متجانسة (تشاهد في 92% من الحالات).
2- ياقة بيضاء اللون (تشاهد في 85 % من الحالات).
3- السياج الأبيض (white rail) (يشاهد في 31% من الحالات)، وهو عبارة عن خطوط بيضاء اللون متقاطعة تمثل الحواجز الليفية المشاهدة بالفحص النسيجي.
4- التقرح (يشاهد في 46%من الحالات).

وخلصت هذه الدراسات إلى أن غياب المعايير المميزة للأورام الجلدية الأخرى، ووجود منطقة حمراء متجانسة، محاطة بياقة بيضاء هو النموذج الأكثر مشاهدة، كما بيَنت أن منظار الجلد لا يغني عن الفحص النسيجي لأنه قد يصعب في بعض الأحيان نفي الميلانوما(67).

صورة(9)مناطق حمراء متجانسة تتقاطع مع خطوط

وبالتالي يتعذر حتى الآن الاستغناء عن تأكيد التشخيص بالفحص النسيجي، خاصة عند الحاجة إلى نفي الحالات التي تقلد الورم الحبيبي المقيح، لا سيما بعض الأورام الخبيثة. وتعد الخزعة الاستئصالية هي العينة النسيجية الأمثل لنفيها.(66-68)

صورة(10)نسيج حبيبومي هش تحت الصفيحة الظفرية لابهام القدم عند مريضة مسنة. تم الشك بالحبيبوم المقيح لكن الفحص النسيجي اظهر انها ميلانوما لا ميلانية

و تشمل الأمراض التي يجب تمييزها عن الورم الحبيبي المقيح ما يلي :

1- الورام الوعائي العصوي (Bacillary angiomatosis)(69):

هو مرض غير شائع يصيب المرضى مضعفي المناعة وبخاصة مرضى الإيدز، ويتميز بحطاطات وعقيدات وعائية هشة. ارتبطت البارتونيلة هنسيلاي و بارتونيلا كوينتانا التي تنتقل عن طريق قمل الجسد بهذا المرض. يظهر الورام الوعائي العصوي تطابق نسيجي تقريبي مع الورم الحبيبي القيحي. ومع ذلك، في الورام الوعائي العصوي تكون الخلايا البطانية البشرانية الشاحبة بارزة، وتتوزع العدلات والغبار النووي في جميع أنحاء الآفة، كما تظهر تجمعات من عصيات عديمة الشكل بنفسجية اللون يمكن تحديدها بسهولة بصبغة جيمزا أو وارثين-ستاري(70). ويمكن أيضاً تحديد العامل الخمجي المسبب عن طريق pcr.(70)

صورة(11)حطاطة وعقيدة حمراء لامعة على الجبهة

الورم الوعائي الطفلي (infantile hemangioma)(71):

هو ورم سريع النمو ذو طبيعة سليمة يظهر بمرحلة الرضاعة المبكرة ويتظاهر بشكل حطاطات، عقيدات، أو لويحات حمراء قانية. ويكون النزف فيه –بخلاف الورم الحبيبي المقيح– غير شائع و في حال حدوثه يمكن السيطرة عليه بالضغط القوي على الورم. يعد التراجع العفوي في الورم الوعائي الطفلي ممكن الحدوث بعكس الورم الحبيبي المقيح. كما يمكن التمييز بينهما نسيجياً حيث يشاهد في مرحلة التكاثر للورم الوعائي الطفلي خلايا بطانية أرومية وعائية متكاثرة مع القليل من اللمع الوعائية كما تظهر إيجابية ناقل الغلوكوز الأول (GLUT–1) بالتلوينات المناعية.

صورة(12)ورم وعائي صغير على الجبهة بالمرحل التكاثرية عند طفل بعمر 3 اشهر

وحمة سبيتز(Spitz nevi)(72–73)

تتظاهر بشكل حطاطات قاسية مقببة بلون بني أو أحمر مغطاة ببشرة سليمة. نلاحظ صباغ أزرق، بني، أو أسود بمنظار الجلد. نسيجياً هي وحمة مركبة متناظرة ذات حدود واضحة، تتألف من خلايا ميلانية مغزلية الشكل أو شبيهة بالظهارة.

صورة(13)حطاطة حمراء مقببة على الأذن عند طفل

- **الورم الكبي(Glomus tumour):** (62)

يعد الورم الكبي تنشؤ سليم نادر مؤلف من خلايا تشبه الخلايا العضلية الملساء الموجودة بالجسم الكبي الطبيعي، يتوضع عادةً في الأماكن الغنية بالأجسام الكبية (تحت سرير الظفر أو في الادمة العميقة لراحة اليد، المعصم، الذراع، والقدم)، ويتظاهر بشكل حطاطة أو عقيدة وعائية بلون أحمر أرجواني، تترافق بألم انتيابي، حساسية للبرد، ومضض. بخلاف الورم الحبيبي المقيح لا تميل الأورام الكبية للنزف أو التقرح. يتظاهر نسيجياً ككتلة صلدة مؤلفة من خلايا كبية مدورة أو مغزلية، أقنية وعائية مبطنة بخلايا مسطحة، وخلايا عضلية ملساء.

- **الميلانوما اللاميلانية(Amelanotic melanoma)** (74):

تشخص غالباً بشكل خاطئ على أنها ورم حبيبي مقيح. تظهر الميلانوما اللاميلانية بالفحص بمنظار الجلد بشكل بنى رقيقة مكونة من الخلايا الميلانية أو نماذج وعائية غير منتظمة. ولابد من إجراء الفحص النسيجي لوضع التشخيص الصحيح.

صورة(14)ميلانوما لا ميلانية على اخمص القدم

- **السرطانة شائكة الخلايا (Squamous cell carcinoma)**(75):

تتظاهر عادةً كآفة بطيئة النمو ذات سطح مفرط التقرن. أما الورم الشائكي المتقرن keratoacanthoma وهو أحد أنماط السرطانة حرشفية الخلايا فهو يتطور بشكل

سريع مع وجود مركز متقرن لكنه ليس هشاً. ولابد من الفحص النسيجي لتأكيد التشخيص.

صورة(15)سرطانة شائكة الخلايا غازية حمامية مرتفعة عند مريض مسن على منطقة معرضة للضياء

- **ساركومة كابوزي (Kaposi sarcoma)**(76):

عبارة عن فرط تكاثر بطاني متعدد البؤر، بسبب فيروس الحلأ الانساني الثامن (human herpesvirus 8 (HHV-8)). تتظاهر بشكل بقع وحطاطات ولويحات بنفسجية ذات نمو بطيء، وعادةً بأعداد كبيرة، على الأطراف وخاصة القدمين، النزف الغزير ليس شائعاً. ولا بد من الفحص النسيجي لتأكيد التشخيص.

- **عقيدات الحلابين** (77-78):

الآفات مشابهة جداً للورم الحبيبي القيحي. تبدأ الآفة كحطاطة صغيرة تتطور خلال أسبوع إلى عقيدة حمراء مزرقة محددة الحواف. تحاط بحلقة حمامية غالباً. الآفات قد تكون وحيدة أو متعددة، على اليدين، الساعدين وأحياناً على الوجه. تشفى دون تندب خلال 4-6 أسابيع.

الفيروس المسبب هو فيروس بارابوكس فيروس. و المصابين هم الذين على اتصال وثيق مع الحيوانات الحاضنة له، وخاصة المزارعين والحلابين والبيطريين. إن (PCR)هو الآن الأسرع والأكثر موثوقية لتشخيص المرض.

- **أورف (79-80):**

أورف العملاق يمكن أن يكون مشابه للورم الحبيبي القيحي و يظهر عند شخص مع مناعة ضعيفة غالباً(81). المسبب هو فيروس بارابوكس فيروس، بعد الاتصال مع حيوان مصاب أو أن إعداد الطعام (الدواجن / لحوم الاغنام) قد يكون أيضاً مصدراً للعدوى حيث تتطور خلال أسبوع لعشرة أيام.

تظهر كحطاطة صغيرة حمراء أو زرقاء بنفسجية في موقع التماس ثم تتطور لبثرة نزفية أو فقاعة بحجم 2-3 سم ولكن قد تصل ل 5 سم. كما قد تترافق مع أعراض عامة من التهاب عقد وأوعية لمفاوية وحمى خفيفة(81). أكثر المواقع شيوعاً للإصابة هي على اليدين والساعدين. يمكن إجراء (Pcr) من سائل النفاطة لتأكيد العدوى بفيروس الجدري(pox).(82)

سير المرض و الإنذار :

إن الورم الحبيبي المقيح عادةً لا يتراجع بشكل تلقائي. لكن هناك استثناءات :

1- قد يتراجع الورم الحبيبي المقيح المحرض بالأدوية عند إيقاف الدواء المتهم(17).
2- يتراجع الورم الحبيبي المقيح الحملي عادةً تلقائياً بعد الولادة، ينصح البعض بتأجيل علاج الورم الحبيبي المقيح الحملي لبعد الولادة وذلك بسبب النكس العالي للآفة أثناء الحمل (64).
3- قد يتراجع الورم الحبيبي المقيح الساتلي أيضاً بعد 6 – 12 شهر(48).
4- في الشكل المنتشر من الورم الحبيبي المقيح تتراجع غالبية الآفات في النهاية بشكل عفوي(53).

بالنسبة لسير الإصابة الظفرية (63):

1- إذا كان يشتبه بالرض الموضعي، ينبغي معالجة السبب (استئصال جراحي للجسم الأجنبي، وقف التلاعب بالأظافر في هوس قضم الاظافر).

2- ينصح بالعلاج المحافظ في الحبيبوم المقيح دوائي المنشأ لأنه من المرجح أن ينكس حتى يتم إيقاف الدواء المسؤول أو استبداله إذا لزم الأمر.

3- يشفى الورم الحبيبي القيحي الناجم عن تثبيت الطرف التالي للكسور عادةً باستخدام الكورتيزون الموضعي.

4- يحتاج الورم الحبيبي القيحي الناجم عن الحثل الانعكاسي الودي أو أي مرض جهازي غالباً إلى عدة جلسات من العلاج الموضعي أو الاستئصال الجراحي فهو الأكثر صعوبةً بالعلاج.

نسبة من الورم الحبيبي القيحي قد تنكس في حال الاستئصال غير الكامل، لأن الأوعية المتكاثرة في القاعدة تمتد بشكل مخروطي في الأدمة العميقة. إن معدل حدوث النكس التالي للمعالجة يتراوح بين 0-15% (48)و هو يعتمد على نوع العلاج المستخدم و مكان توضع الورم الحبيبي المقيح.(5)

العلاج:

- **الكشط أو الاستئصال السطحي مع اجراء كي كهربائي لقاعدة الورم (5)**

(Simple shave excision/ curettage with electrocautery of the base)

الكشط و التخثير الكهربائي ناجحة إما لوحدها أو كليهما معاً(83)، وقد تكون شافية إذا تمت إزالة كامل الآفة. يتم إجراء تخدير موضعي بحقن الليدوكائين ثم استئصال القسم البارز من الورم الحبيبي المقيح فوق سطح الجلد بوساطة مبضع جراحي، ومن ثم يجرى الكشط لإزالة القسم المتبقي تحت مستوى الجلد من الورم قدر المستطاع، بعد ذلك يتم إجراء كي كهربائي لقاعدة الورم(83). يستخدم خاصة للآفات المسوقة السطحية. يمكن تنفيذ الكشط في طية الظفر أو على الجانب الراحي من الإصبع لكن لا يمكن إجراء التخثير الكهربائي في هذه المناطق بسبب حدوث ظاهرة التقني (channeling) (84)وهي حدوث أذية نسيجية بسبب ضيق القاعدة وتركُز التيار. يتميز هذا الإجراء بأنه سهل وفعال، يوفر عينة للفحص النسيجي المجهري المهم

في الآفات غير الشافية والندبة أقل بالمقارنة مع الاستئصال كامل السماكة، لهذا فإنه يعتبر الأمثل للآفات في منطقة هامة جمالياً عند الأطفال(85).

يمكن حدوث بعض الاختلاطات كالألم، والندبات، وفرط التصبغ، وإنتان الجرح. النكس هو أهم سيئات هذه الطريقة حيث أنها لا تطال كامل نسيج الآفة الذي يمتد عادة بشكل مخروطي في عمق الأدمة، فتصل نسبة النكس 10%(84).

- **الاستئصال الجلدي كامل السماكة (Full-thickness skin excision)**:(5)

يتم إجراء تخدير موضعي بالليدوكائين، ثم استئصال شريحة جلدية إهليلجية ضيقة وعميقة تحت الآفة، ومن ثم الإغلاق بالخياطة الجلدية. يمكن استخدامها للآفات غير المسوقة. كما يؤمن عينة نسيجية مثالية، ويعد الأقل إحداثاً للنكس حيث أن نسبة النكس تصل ل (2.94٪)(86)، يعتبر الحل الأخير للورم الحبيبي المقيح الناكس. التندب هو أهم سيئات هذه الطريقة(87).

- **العلاج بالبرد (الآزوت السائل) (Cryotherapy)**:(83)

درجة حرارة الآزوت تبلغ(−196) درجة مئوية، ويطبق بالإرذاذ بواسطة جهاز خاص. آلية تأثيره تعتمد على إحداث الموت الخلوي، حيث يتم تطبيق دورات تبريد متتالية على الآفة. لكنه يحتاج لعدة جلسات غالباً.

العلاج بالآزوت مفيد بالآفات المخاطية خاصةً، لكن لا يفضل استخدامه عند المرضى السكريين، وجود الغلوبيولينات البردية في الدم أو شري البرد، التوضعات الإنتهائية مثل أطراف الأصابع و جناح الأنف، والتوضع في منطقة سيئة التروية الدموية(88).

يتميز بسهولة استخدامه ورخص ثمنه. تتراوح تأثيراته الجانبية بين الألم، الوذمة، النخر، نقص تصبغ أو فرط تصبغ، أذيات عصبية حسية(89).

- **الكي بنترات الفضة (Silver nitrate cautery)**:(90)

يطبق نترات الفضة بتركيز (25%–75%) على قاعدة الورم الحبيبي المقيح بعد إجراء استئصال سطحي له.

يطبق 3 مرات أسبوعياً ولمدة 2–3 أسابيع(91).

يتميز بكونه إجراء بسيط ذو كلفة منخفضة. تتضمن تأثيراته الجانبية حس حرق وتهيج الجلد السليم المحيط بالآفة وتلون الجلد(91).

- **الليزر الصباغي النابض (pulsed dye laser)**:(92)

يعتبر خيار جيد عند الأطفال كونه لا يحتاج للتخدير وخاصة في الآفات صغيرة الحجم (<0.5 مم) و بمنطقة تشريحية هامة جمالياً.

يتراوح عدد الجلسات بين 2–6 جلسات بفاصل أسبوعين. واحتمال النكس قليل(93).

يتميز بأنه لا يحتاج للتخدير، لا يحتاج لعناية بعد الإجراء(بعكس الإجراءات الجراحية)، ولا يترك ندبة عادة(94). لكنه يحتاج لعدة جلسات لأن اختراقه للأنسجة محدود ولا يؤمن عينة للفحص المجهري، وقد يترك فرط أو نقص تصبغ(92).

- **ليزر (Nd–YAG)**:(93–95)

استخدم ليزر (long pulse (1064 nm) Nd–YAG) بنجاح بعد الاستئصال الجراحي للورم الحبيبي المقيح. اقترح للآفات التي تتوضع في أماكن تشريحية صعبة العلاج كاللثة أو رحم الظفر أو لتدبير الآفات الكبيرة اللاطئة أو العميقة.

يتم إجراء 1–4 جلسات لتحقيق الشفاء التام بفارق 2–3 أسابيع. إذاً يعد ليزر (Nd–YAG) خياراً فعالاً ومنخفض الخطورة وذو نتائج تجميلية جيدة خاصةً إذا كان الورم كبيراً وغير ملائم لليزر الصباغي النابض.

تم تسجيل حدوث التندب وخاصة الندبات الضمورية في 40% من الحالات، والنكس في 7% من الحالات في إحدى الدراسات(96).

- **ليزر ثاني اكسيد الكربون (Carbon Dioxide laser)**(97)

تتم إزالة الورم الحبيبي المقيح بجلسة علاجية واحدة باستخدام ليزر ثاني أكسيد الكربون. حيث يمكن استخدامه لقطع الآفة وبالتالي الحصول على عينة مناسبة للفحص المجهري، أو تخريب الآفة مع تخثير القاعدة. لم يسجل حدوث حمامى أو تبدلات صباغية أو ندبات بعد العلاج به. لذا يمكن أن يكون خيار جيد لعلاج الورم الحبيبي المقيح في التجويف الفموي.

- **الربط (ligation)**(98-99)

يمكن في بعض الحالات إجراء ربط لقاعدة الورم الحبيبي المقيح بوساطة خيط ناعم ممتص عند الأطفال خاصة في آفات الوجه.

تعد طريقة بسيطة وغير راضة و منخفضة التكلفة، لكنها لا توفر عينة نسيجية للفحص مع إمكانية حدوث إنتانات ثانوية.

- **الإيميكويمود الموضعي (topical Imiquimod)**(100)

استعمل كريم الايميكويمود بتركيز 5% لعلاج الورم الحبيبي المقيح عند الأطفال و والبالغين(101).

تباينت النظم العلاجية المتبعة فقد تراوحت بين 6 أيام وحتى 17 أسبوع وتراوح تواتر التطبيق من 3مرات أسبوعياً إلى مرتين يومياً، حسب قدرة المريض على التحمل والاستجابة السريرية، ويمكن تطبيقه تحت غطاء كتيم(100).

يتميز بكونه آمن، فعال وسهل الاستعمال وقد يفيد بالحالات المعندة لكن قد يسبب الألم، الحمامى، التخريش، النخر الجلدي، الإنتانات الثانوية، ونقص التصبغ، كما أنه لا يوفر عينة نسيجية للفحص(102).

- **العلاج بالتصليب (Sclerotherapy):** (103-104)

المواد المصلبة مثل(ethanolamine oleate, polidocanol, sodium tetradecyl sulfate).

يتم حقن هذه المواد حتى الشحوب، وقد تتطلب عدة جلسات حتى يحدث الشفاء.

تراوحت تأثيراتها الجانبية بين الألم، الإنتانات الثانوية، اضطرابات التصبغ، و يعد التندب والنخر الجلدي الأكثر خطورة رغم ندرة حدوثهما وينجم عن خروج المادة المصلبة خارج الأوعية أو حقنها المباشر داخل شرين جلدي.

- **الفينول الموضعي :**(105)

استخدم الفينول في علاج الورم الحبيبي المقيح حول الظفر. بتطبيق قطعة من القطن مبلولة بمحلول الفينول بتركيز 98% على الآفة لثلاث دورات بمعدل دقيقة للدورة الواحدة وتكرر أسبوعياً حتى الشفاء.

النكس أكثر شيوعاً في العلاج بالفينول منه في الطرق الجراحية. ويعد خياراً علاجياً مقبولاً للمرضى الذين يرفضون الجراحة أو في حال الآفات الصغيرة حول الظفر.

- **الستيروئيدات القشرية** (106-107)

تم استخدام الستيروئيدات الجهازية و الموضعية حقناً ضمن الآفة. تعتمد آلية تأثير هذه المادة على الخواص المضادة للإلتهاب والمقبضة للأوعية التي تمتلكها الستيروئيدات. قد يستخدم لبعض الحالات الناكسة في مخاطية الفم أو لعلاج الآفات الساتلة. كما أنها تعد الخط الأول في علاج الحبيبوم المقيح الظفري خاصةً دوائي المنشأ حيث يتم استخدام كريم كورتيكوستيروئيد قوي (الفئة الأولى) تحت ضماد كتيم لمدة تصل إلى 6 أسابيع(63). الستيروئيدات حقناً ضمن الآفة تطبق على عدة جلسات، والجهازية تستخدم في الحالات المنتشرة من الورم الحبيبي المقيح.

- **مضادات مستقبلات بيتا الأدرينيرجية**(108)

لقد عالجت مضادات مستقبلات بيتا الأدرينيرجية (تيمولول وبروبرانولول) الموضعية والجهازية بنجاح الورم الحبيبي القيحي الجلدي والمخاطي. يُعتقد أن حاصرات بيتا تثبط عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) وتثبط نمو الأورام الوعائية، مما يؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج خلال فترة علاج طويلة نسبياً.

تعد حاصرات بيتا الموضعية حالياً الخط العلاجي الأول في الورم الحبيبي القيحي عند الأطفال بسبب الفعالية الجيدة والحد الأدنى من الآثار الضارة(109). استخدم تيمولول سابقاً على مدى 12 إلى 24 أسبوعاً، لكن الدراسات الحديثة اقترحت إمكانية تقصير الفترة العلاجية. حيث سجلت إحدى الدراسات تراجع ورم حبيبي قيحي عيني خلال 21 يوماً دون نكس لمدة 3 أشهر على الأقل(109)، دراسة أخرى على 22 طفل تم علاجهم باستخدام مرهم بروبرانولول موضعي 1٪ أدى إلى شفاء تام في 13 طفلاً (59٪) خلال 66 يومًا، كما لم يكن هناك نكس لهذه الآفات على مدى سنتين من المتابعة(110).

كما تم استخدام:

1- هلامة (Alitretinoin) بنجاح لعلاج الأورام الحبيبية القيحية.(111)
2- وصف تقرير من تركيا مريضاً به عدة أورام حبيبية قيحية أظهرت تحسناً واضحاً مع العلاج بالأريثروميسين عن طريق الفم. (112)
3- العلاج الضوئي الديناميكي بحقن (5-aminolevulinic acid) ضمن الآفة. (113)
4- تم بنجاح علاج ورم حبيبي قيحي عملاق متكرر على راحة اليد مع البليومايسين داخل الآفة. (114)
5- للمناطق الجراحية الصعبة أو الكبيرة انصمام الشريان (**by transarterial embolisation**) قد يكون خيار متاح. (115)

6- كريم إنجينيول0.015 %(Ingenol mebutate) ، هو عامل سام للخلايا مشتق من نبات الفربيون (Euphorbia) الذي تم استخدامه بنجاح في علاج التقران السفعي. سجلت حالة واحدة في عام 2017 عن زوال كامل للآفة بعد 6 أيام من التطبيق مرة واحدة يومياً، لم يكن هناك أي دليل على النكس خلال ال 5 أشهر من المتابعة.(116)

7- (Diode laser) بطول موجة (808-980 nm) يتميز بحدوث قليل للتندب و الوذمة والنزف أثناء الإجراء.(117)

8- سجلت دراسة شفاء 5 أطفال مصابين بورم حبيبي مقيح تالي لحرق باستخدام علاج محافظ من بوفيدون – ايودين (1%) و مضاد حيوي و وضماد من جزيئات الفضة الصغيرة (silver nanoparticle dressing) و لم يحدث النكس عند أي من الأطفال بمتابعة لمدة 2 سنة.(118)

- **الإيثانول المطلق (99.5%)** .(119).

الصيغة الكيميائية(CH3CH2OH) وهو عبارة عن كحول إيثيلي نقي لا يحوي أكثر من 1% ماء. الإيثانول يستخدم كمادة معقمة موضعية. كما ذكر استخدامه في علاج تشوهات الأوعية(120)، بعض الأورام الكبدية عن طريق الحقن الموجه عبر الجلد و ألم العصب مثلث التوائم.

حقن الإيثانول ضمن الآفة يسبب تجفف وفقدان الماء وتنخر الخلية كما يحدث خثار بالأوعية الصغيرة يؤدي لإقفار الورم.

الدراسة العملية

1- مبررات مشروع البحث:

- بالرغم من أن الورم الحبيبي المقيح قليل المشاهدة نسبياً و لا يحمل خطورة على حياة المريض، إلا أن مظهر الآفة والنزف المتكرر قد يخلق مشكلة نفسية للمريض، وقد تتفاقم المشكلة في حال النكس المتكرر للآفة بعد العلاج.
- التراجع العفوي نادر الحدوث في الحبيبوم المقيح .
- توجد عدة علاجات للورم الحبيبي المقيح حيث يتم تحديد العلاج الأنسب حسب حجم الآفة ومكان توضعها.
- أكثر العلاجات استخداماً هي المعالجة بالكشط مع الكي الكهربائي والآزوت السائل وهي تعتبر علاجات ناجحة بأغلب الحالات لكنها غيرمتوفرة بكل العيادات و سجلت حالات فشل علاج ونكس بعد المعالجة كما سجلت حالات حدوث تندب تالي .
- الحصول على بدائل علاجية أخرى متوفرة، فعالة بجلسة وحيدة وذات تكلفة محدودة لعلاج الورم الحبيبي المقيح.

2- هدف مشروع البحث :

تقييم فاعلية حقن الإيثانول المطلق في علاج الحبيبوم المقيح

3- النتائج التطبيقية المتوقعة من البحث والجهات المستفيدة منها:

- العلاج بحقن الإيثانول المطلق هو بسيط وفعال وغير مكلف و يؤدي لشفاء تام دون نكس.
- العلاج بجلسة وحيدة فقط و التندب غير ملاحظ.

4- مكان الدراسة:

مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية -جامعة دمشق.

5- مدة الدراسة:

تمتد هذه الدراسة على مدى عام(من أيلول 2016وحتى أيلول 2017)

6- تصميم الدّراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية غيرمعماة وغير مضبوطة بشاهد .

Experimental prospective randomized noncontrolled open labeled study.

7- حجم العينة:

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق والذين يحققون معايير الدّخول في الدّراسة على أن لا يقل حجم العينة عن 30 مريض.

حيث تم حساب حجم العينة حسب معادلة ريتشارد جيجر (علماً أن حجم المجتمع = 30 مريض)

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

N حجم المجتمع

Z 1.96 الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95وتساوي

d نسبة الخطأ 0.05وهي تساوي

8- معايير الدخول:

- مرضى من كلا الجنسين بأعمار بين 10سنة -60 سنة
- شكل الإندفاعات سريرياً يتوافق مع الحبيبوم المقيح
- قطر الإندفاع أقل من 5سم
- المرضى الموافقين على الدراسة

9- معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين لا يحققون معايير الدخول
- الحمل
- الآفات داخل جوف الفم والآفات التناسلية
- مرضى السكري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

علاج الحبيبوم المقيح بحقن الايثانول المطلق

Treatment of Pyogenic Granuloma with injection of Absolute Ethanol

أنا الطبيبة ليلاس نضال العلي طالبة الراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية في كلية الطب البشري-جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى :
تقييم فاعلية حقن الايثانول المطلق بعلاج الحبيبوم المقيح
ويتضمن هذا البحث إجراء (الاستقصاءات،العلاجات،الإجراءات) التالية:

1-العلاج بحقن الايثانول المطلق بجلسة وحيدة

2-التقييم والمتابعة حتى حدوث الشفاء السريري

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية ،و أود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الإطلاع عليها،كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء)كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي،كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات ، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة . وعليه المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت ،فمن يود المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الإستمارة.

المخاطر والفوائد :

الحصول على بدائل علاجية أخرى:

- فعالة.

- متوفرة.

- جلسة وحيدة

- و أقل تكلفة .

<u>الموافقة على المشاركة</u>

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق على أن أكون مشاركاً في البحث أدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك

التوقيع

التاريخ / /

ملاحظة : بالنسبة للأشخاص الذين لايجيدون القراءة والكتابة ،تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / /2016

الاستبيان:

الاسم :

العمر:

الجنس:

السكن:

زمن ظهور الآفة:

قصة رض سابق:

	قطر الآفة	مكان الآفة	كمية الحقن	شفاء تام	شفاء جزئي	فشل العلاج	نكس الآفة
الزيارة 0							
الزيارة 1(بعد أسبوعين)							
الزيارة2(بعد شهر)							
الزيارة 3(بعد شهرين)							
الزيارة 4(بعد 3 أشهر)							

الآثار الجانبية	
الألم	
الوذمة	
النخر في الجلد السليم	
الحاجة لاستخدام المسكنات	

10- طريقة الدراسة:

شارك في الدراسة 30 مريض أتموا معايير الدخول، يتم إطلاع المريض على الدراسة وأخذ الموافقة المستنيرة منه وإعلام المريض بطريقة العلاج، ثم قياس وتسجيل قطر الآفات بواسطة مسطرة ميليمترية وتصوير فوتوغرافي للآفات قبل العلاج و بعده وتسجيل البيانات في استمارة خاصة بكل مريض. يتم حقن الآفة بالإيثانول المطلق (99.5%) مرة واحدة فقط، دون مخدر موضعي باستخدام إبرة (Gauge 27) حتى شحوب الآفة. ويتابع المريض على (hexamedine) مرتين يومياً لمدة 10 أيام وسيتامول أو بروفين عند الضرورة خلال الأيام التالية للإجراء. ثم يتم تقييم فعالية العلاج بعد أسبوعين من الحقن مع قياس حجم الآفة و السؤال عن التأثيرات الجانبية (الألم ،الوذمة ، التقرح) و عن الحاجة لتناول المسكنات.

تقييم الاستجابة على العلاج:

- الشفاء زوال الآفة خلال أسبوعين من تطبيق العلاج .
- التحسن الجزئي: نقص قطر وحجم الآفة.
- أما فشل العلاج: عدم تغير أو ازدياد حجم الآفة بعد أسبوعين من العلاج.
- كما سيتم دراسة حدوث النكس وهو عودة ظهور عقيدة أو حطاطة بعد شفاء الآفة وسيتم تقييمه كل شهر لمدة 3 أشهر.
- سيتم تسجيل التأثيرات الجانبية المحتملة مثل الألم أو الوذمة أو التنخر في حال ظهورها.
- سيتم تسجيل حدوث التندب مثل حجم الندبة أو تغيرات التصبغ من فرط أو نقص تصبغ.

لم يستكمل الدراسة 2 مرضى بسبب السفر خارج البلاد، و بالتالي بلغ حجم العينة النهائي 28 مريض.

11- جمع النتائج وتحليلها:

تم تنظيم البيانات الوصفية لعينة الدراسة من حيث العمر، الجنس، عمر الآفات، قطرها و مكان توضعها، وجود قصة رض سابق، كمية المادة المحقونة في الجداول العشوائية والتكرارية مع حساب النسب المئوية والمتوسطات الحسابية، التي تخص تلك المعطيات ثم تم تقييم الاستجابة العلاجية من حيث الفعالية والتأثيرات الجانبية والنكس و حدوث التندب. كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة.

و تم فحص فرضيات الدراسة عن طريق الاختبارات الإحصائية التالية: اختبار كاي التربيعي (Chi-Square) لدراسة دلالة الفروق بين أكثر من متغيرين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value حيث إذا كانت قيمة P-Value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة. أما إذا كانت قيمة P-Value أكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة. واختبار Independent T test Mann-Whitney بين فعالية الحقن (شفاء، عدم شفاء) ومؤشرات الدراسة، باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية SPSS.VR.24.

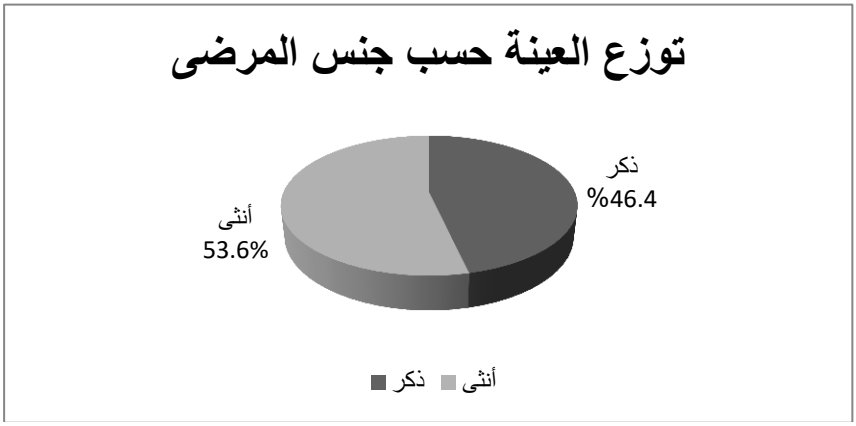
12- الدراسة الوصفية و الاحصائية

- **توزع العينة حسب جنس المرضى:**

يوضح الجدول رقم (1) نسبة انتشار الورم الحبيبي المقيح حسب الجنس حيث كان عدد الإناث 15 بنسبة 53.6%، و 13 ذكر بنسبة 46.4%.

	العدد	النسبة
ذكر	13	%46.4
أنثى	15	%53.6
Total	28	%100.0

جدول(1)توزع العينة حسب جنس المرضى



مخطط بياني 1 توزع العينة حسب جنس المرضى

- **توزع العينة حسب الفئة العمرية:**

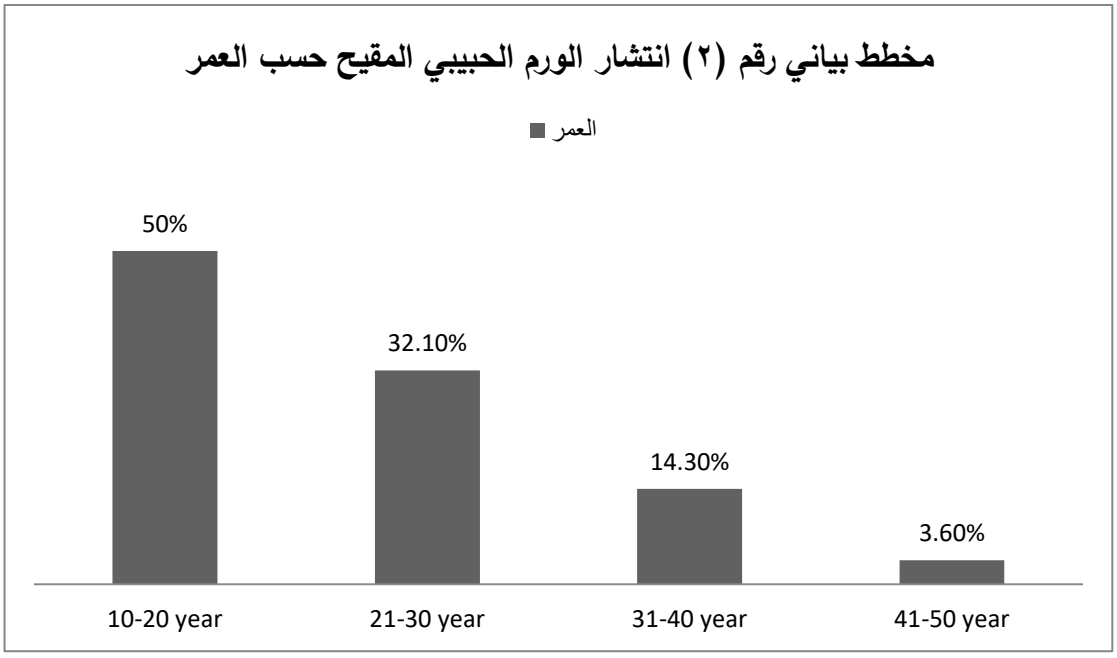
يوضح الجدول رقم (2) نسب انتشار الورم الحبيبي المقيح حسب العمر. حيث تم تقسيم المرضى إلى مجموعات حسب العقود العمرية

تراوحت أعمار المرضى بين 10 و 50 سنة ، حيث بلغ عدد المرضى بين عمر (10–20سنة) 14مريض بنسبة 50%، وبين (21–30 سنة) 9 مرضى بنسبة 32.1% ، و بين عمر (31–40 سنة) 4 مرضى بنسبة 14.3% ، وبين (41–50 سنة) مريض واحد بنسبة 3.6%، و المعدل الوسطي للأعمار كان 23 سنة.

كما نلاحظ أن أكثر المصابين كانوا في العقد الثاني من الحياة.

	التكرار	النسبة
سنة 10–20	14	50%
سنة 21–30	9	32.1%
سنة 31–40	4	14.3%
سنة 41–50	1	3.6%
المجموع	28	100%

جدول(2) توزع العينة حسب الفئة العمرية للمرضى



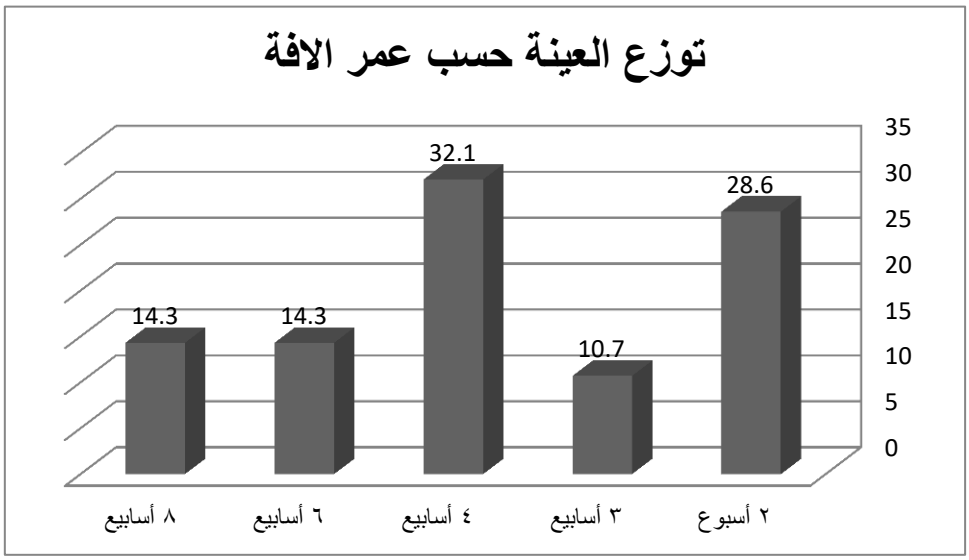
مخطط بياني (2)توزع العينة حسب الفئة العمرية للمرضى

- **توزع العينة حسب عمر الآفة (بالأسبوع)**

يبين الجدول (3) أن عمر الآفات يتراوح بين 2 و 8 أسابيع وكان توزعها كما يلي (4) أسابيع بنسبة 32.1% ، (2) أسبوع بنسبة 28.6 %، و (6) و (8) أسابيع بنفس النسبة 14.3% و أخيراً (3) أسابيع بنسبة 10.7 %. و المعدل الوسطي لعمر الآفة هو 4.1 أسبوع .

عمر الآفة /أسبوع	العدد	النسبة
2	8	28.6
3	3	10.7
4	9	32.1
6	4	14.3
8	4	14.3
المجموع	28	100.0

جدول(3) توزع العينة حسب عمر الافة



مخطط بياني 3 توزع العينة حسب عمر الافة

- **توزع المرضى حسب قصة وجود رض سابقة:**

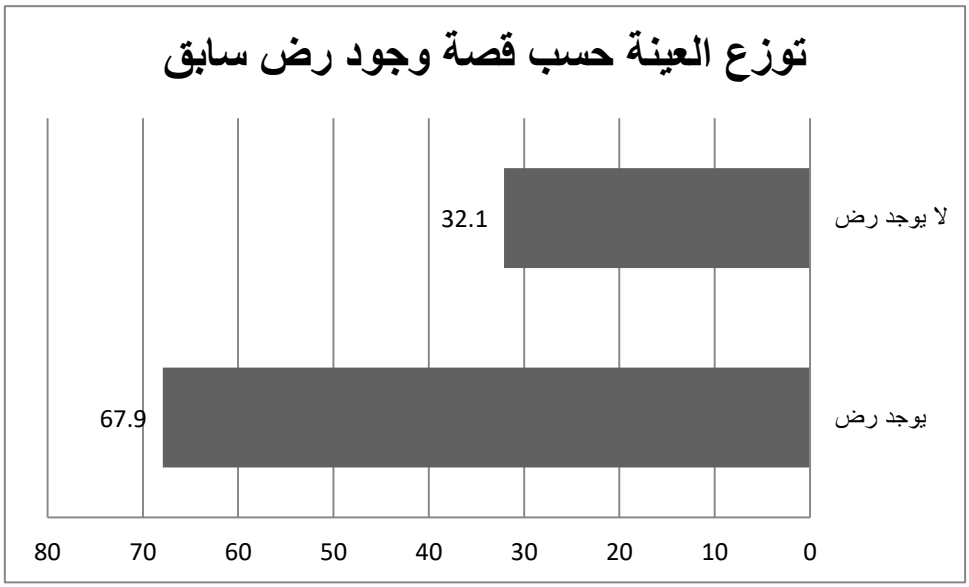
تم استجواب المرضى لتقصي وجود قصة رض سابق لظهور الورم.

فبلغ عدد المرضى الذين تمكنوا من تذكر قصة رض سابق 18 مريض **أي** 67.1 %

كما يبين الجدول (4)

قصة رض سابق	العدد	النسبة
يوجد رض	18	%67.1
لا يوجد رض	10	%32.9
المجموع	28	%100

جدول(4) توزع العينة حسب العلاج



مخطط بياني (4) توزع العينة حسب قصة وجود رض سابق

- **توزع العينة حسب مكان الآفة:**

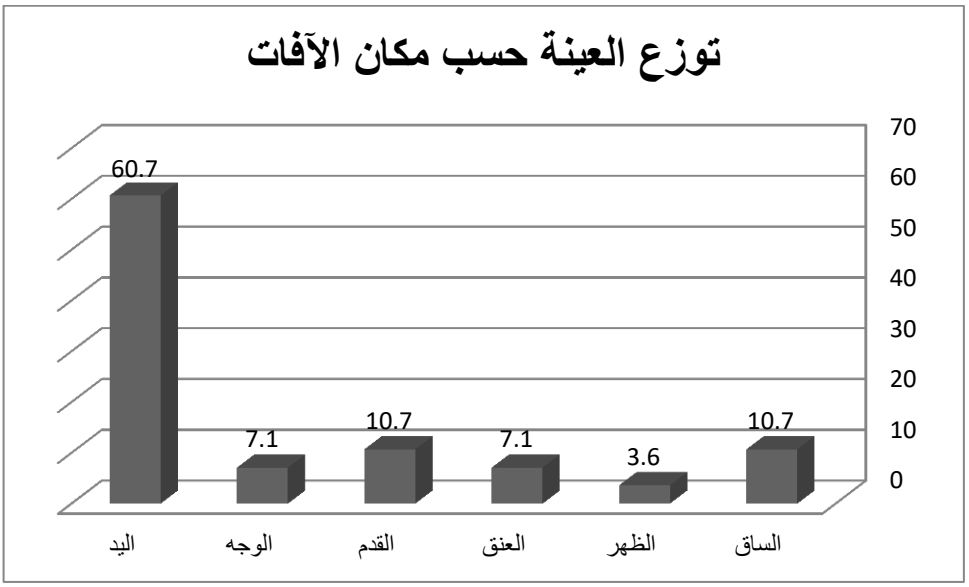
أجريت دراسة للمرضى لمعرفة نسب توزع الآفات في الجسم، حيث أن آفات الورم الحبيبي المقيح قد تظهر في أي مكان بالجسم حتى الأغشية المخاطية .

يبين الجدول (5) توزع عينة الدراسة حسب مكان الآفة كالتالي 17 آفة على اليد بنسبة 60.7%، و 3 آفات بنسبة 10.7% في كلٍ من الساق و القدم بنفسة النسبة، وكذلك في العنق و الوجه 2 آفة بنسبة 7.1 % وأخيراً آفة وحيدة في الظهر بنسبة 3.6 %.

حيث نلاحظ أن النسبة الأكبر من المرضى ظهرت آفات الورم الحبيبي المقيح لديهم على الأطراف .

مكان الآفات	العدد	النسبة
الساق	3	%10.7
الظهر	1	%3.6
العنق	2	%7.1
القدم	3	%10.7
الوجه	2	%7.1
اليد	17	%60.7
المجموع	28	%100.0

جدول(5) توزع العينة حسب مكان الأفات



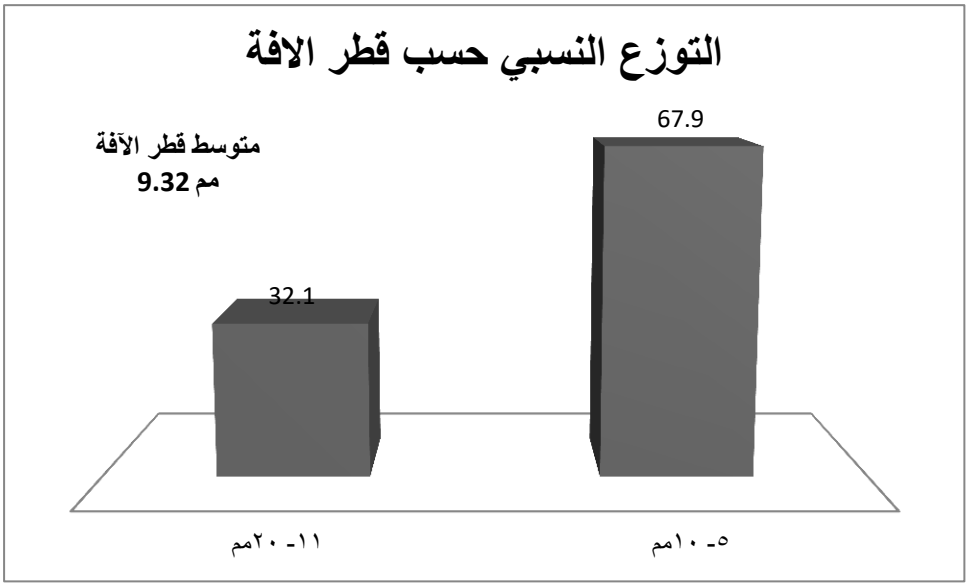
مخطط بياني (5) توزع العينة حسب مكان الآفات

- **توزع العينة حسب قطر الآفة:**

يبين الجدول (6) أن متوسط قطر الآفة 9.32مم، توزعت بشكل نسبي بين 5–10 مم بنسبة 72.3% و من 11–20 مم بنسبة 27.7% .

قطر الآفة	العدد	النسبة	متوسط قطر الآفة
مم 10–5	22	72.3	9.32
مم 20–11	6	27.7	
Total	28	100.0	

جدول(6) توزع العينة حسب قطر الآفة



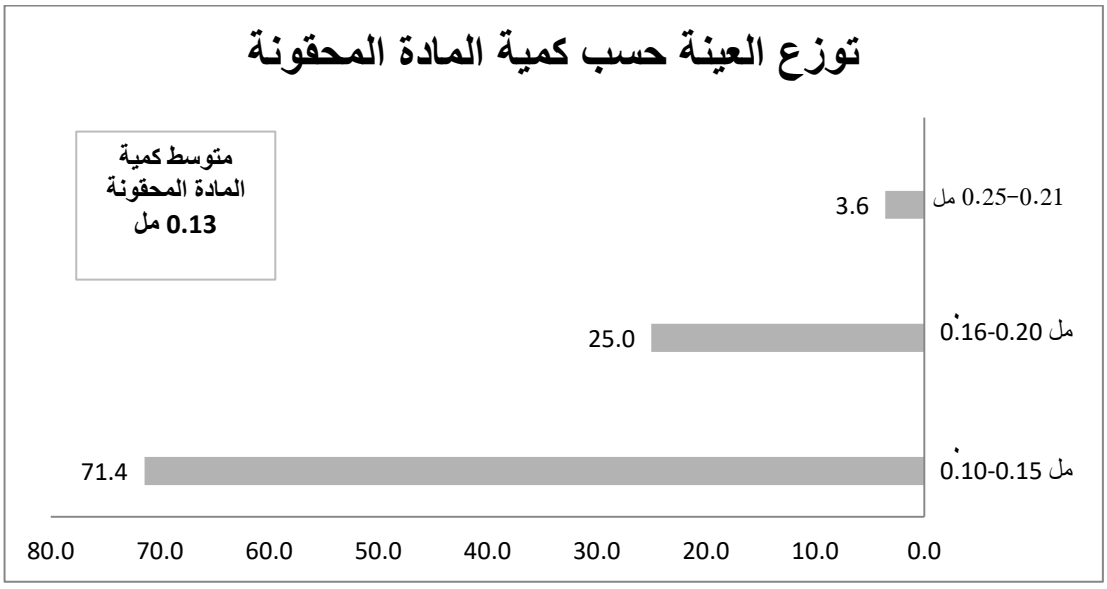
مخطط بياني 6 التوزع النسبي حسب قطر الافة

- **توزع العينة حسب كمية المادة المحقونة:**

يبين الجدول (7) أن متوسط كمية المادة المحقونة لدى أفراد عينة الدراسة يعادل 0.13 مل وتوزعت بشكل نسبي بين (0.15–0.10 مل) بنسبة 71.4 %، وبين (0.16–0.20 مل) بنسبة 25% وبين (0.25–0.21 مل) بنسبة 3.6%.

كمية المادة المحقونة/مل	العدد	النسبة	متوسط المادة المحقونة
0.10–0.15	17	%71.4	0.13
0.16–0.20	8	%25.0	
0.21–0.25	3	%3.6	
المجموع	28	100%	

جدول(7) توزع العينة حسب كمية المادة المحقونة



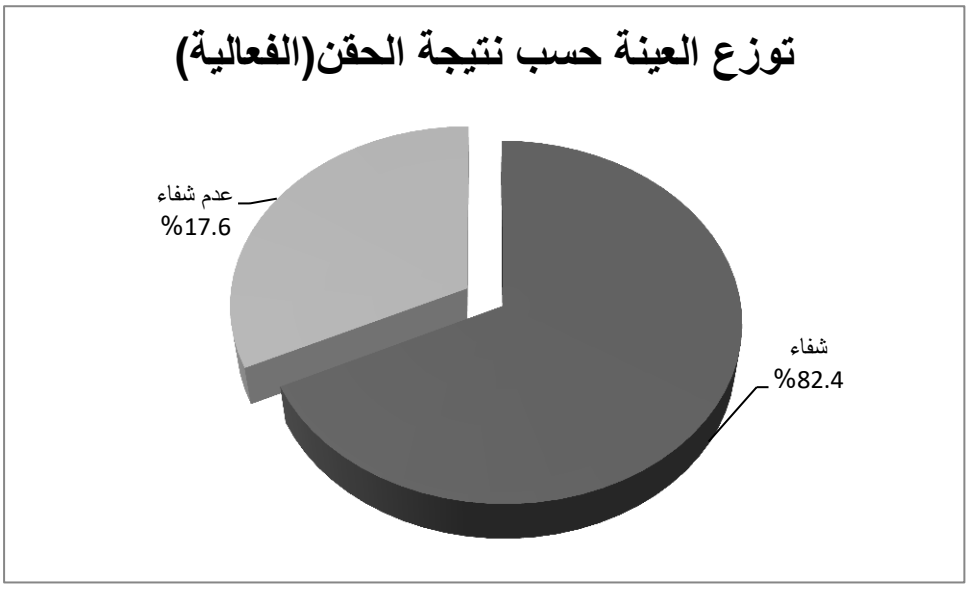
مخطط بياني 7 توزع العينة حسب كمية المادة المحقونة

- **توزع العينة حسب نتيجة حقن المادة (الشفاءالتام / شفاء جزئي / فشل العلاج):**

يبين الجدول (8) أن نسبة حالات الشفاء التام لدى مرضى عينة الدراسة 82.4% أي 23 مريض بينما عدم الشفاء فكانت 17.6 % أي 5 مرضى.

الاستجابة	حالة المرضى بعد إعطاء المادة	
شفاء	23	%82.4
عدم شفاء	5	%17.6
المجموع	28	%100

جدول(8) توزع العينة حسب نتيجة الحقن(الفعالية)



مخطط بياني 8 توزع العينة حسب نتيجة الحقن(الفعالية)

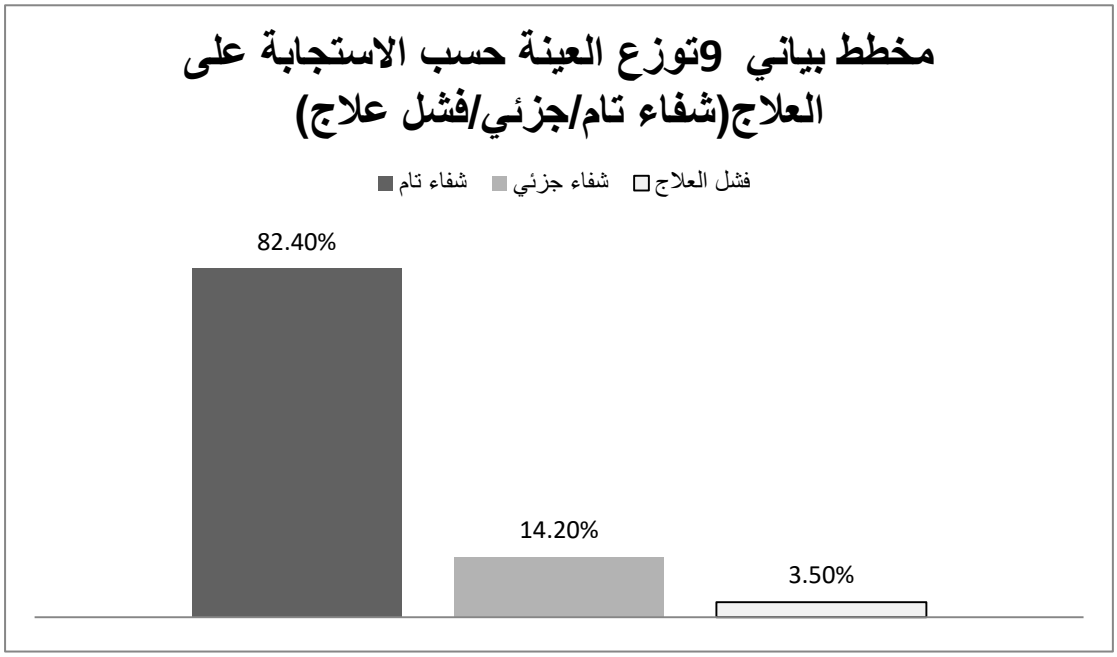
و يوضح الجدول (9)من حيث العينة عدم الشفاء وجد أن 88.9% لديها شفاء جزئي أي 4 مرضى و 11.1% فشل شفاء أي مريض واحد.

الاستجابة (عدم الشفاء)	حالة المرضى بعد إعطاء المادة /عدم شفاء	النسبة
شفاء جزئي	4	88.9
فشل علاج	1	11.1
مجموع عدم الشفاء	5	100.

جدول 9 توزع العينة عدم شفاء (شفاءجزئي/فشل العلاج)

وبالتالي كما يوضح المخطط 9:

- 23 مريض أي 82.4% حققوا الشفاء التام (أي زوال الآفة تماما)
- 4 مرضى أي 14.2% حققوا شفاء جزئي للآفة (أي تراجع بالحجم فقط)
- مريض واحد أي 3.5% فشل العلاج عنده.



مخطط بياني 9توزع العينة حسب الاستجابة على العلاج(شفاء تام/جزئي/فشل علاج)

- **توزع العينة حسب النكس:**

يبين الجدول(10) ان نسبة النكس 0 % لدى عينة الدراسة التي حصلت على شفاء تام أي 23 مريض . بمتابعة شهرية لهؤلاء المرضى لمدة 3 أشهر .

النكس	شفاء		Total	
	العدد	النسبة	العدد	لنسبة
يوجد نكس	0	0.0%	0	0.0%
لايوجد نكس	23	100.0%	23	100.0%

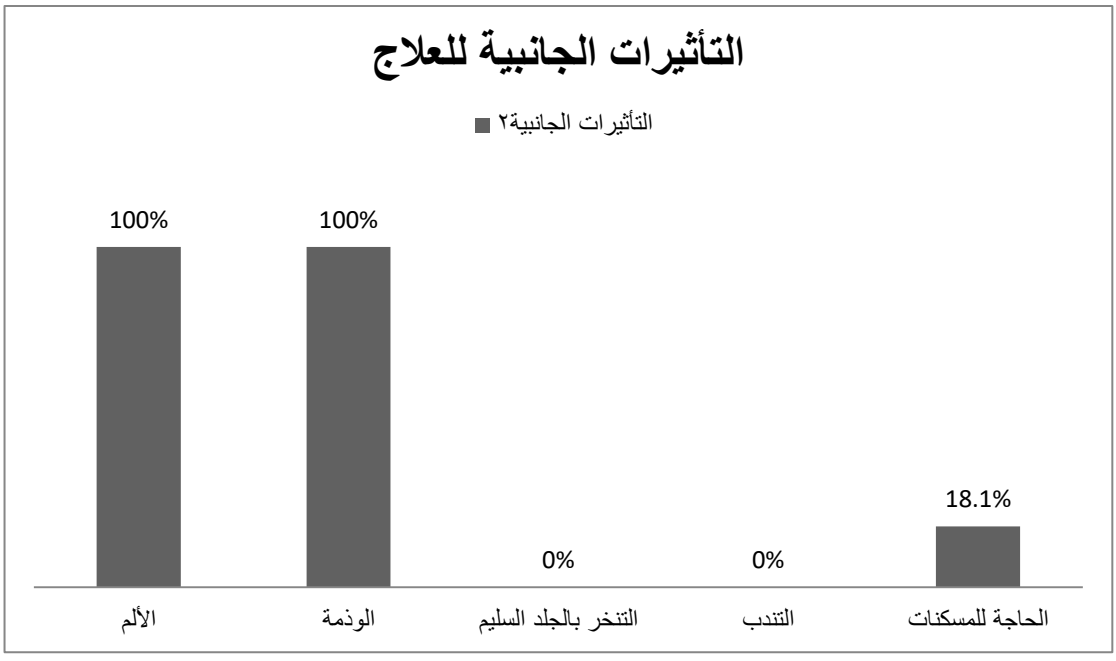
جدول(10) توزع العينة حسب النكس

دراسة التأثيرات الجانبية:

تم تحري الآثار الجانبية للعلاج عند كل زيارة، 100% من المرضى كان الألم موجود أثناء الحقن ، 100% من المرضى تطورت عندهم وذمة مكان الآفة زالت خلال أسبوع، 18.1 % من المرضى احتاجوا للمسكنات، ولم يحدث عند أي من المرضى تنخر بالجلد السليم أو تندب كما يبين الجدول (11) .

التأثيرات الجانبية	عدد المرضى و النسبة
الألم	28 (100%)
الوذمة	28 (100%)
التنخر بالجلد السليم	0(0%)
الحاجة للمسكنات	6 (18.1%)
التندب	0(0%)

جدول (11) التأثيرات الجانبية للعلاج



مخطط بياني (11) التأثيرات الجانبية للعلاج

1- الألم :

الألم		شفاء		عدم شفاء		Total	
		العدد	%	العدد	%	العدد	%
	يوجد الم	23	100.0%	5	100.0%	28	100.0%
	لا يوجد الم	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Total	23	100.0%	5	100.0%	28	100.0%

جدول(12) توزع العينة حسب نتيجة الحقن(الفعالية) و حدوث الالم

يبين الجدول (12) أن 100 % من عينة الدراسة والذين شملهم حالات الشفاء، ومن حيث من لم يحصل على شفاء تام أيضاً نسبة الألم 100 % .

2- الوذمة

يبين الجدول(13) حالات الوذمة حيث نجد أن 100 % من عينة الدراسة حدث لديها وذمة، سواء حصلة على الشفاء أو فشل العلاج عندهم .

الوذمة		شفاء		عدم شفاء		Total	
		العدد	%	العدد	%	العدد	%
	يوجد وذمة	23	100.0%	5	100.0%	28	100.0%
	لايوجد وذمة	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Total	23	100.0%	45	100.0%	28	100.0%

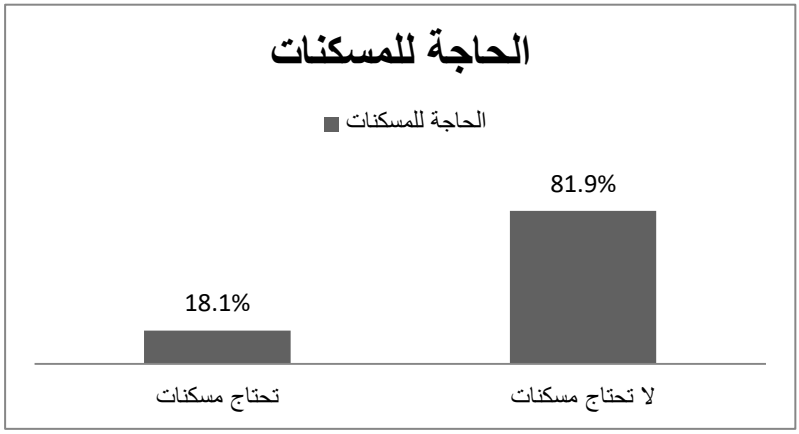
جدول(13) توزع العينة حسب حدوث الوذمة

3- الحاجة للمسكنات

يبين الجدول(14) توزع عينة المرضى حسب الحاجة إلى المسكنات حيث نجد أن 6 مرضى بنسبة 18.1% احتاجوا تناول المسكنات، و 22 مريض بنسبة 81.9% لم يحتاجوا للمسكنات .

الحاجة للمسكنات		العدد	النسبة
	تحتاج مسكنات	6	18.1%
	لا تحتاج مسكنات	22	81.9%
	Total	28	100.0%

جدول(14) توزع العينة حسب الحاجة للمسكنات



مخطط بياني 14 توزع العينة حسب الحاجة للمسكنات

4- التنخر بالجلد السليم :

لم يحدث التنخر بالجلد حول الآفة بعد الحقن عند أي من المرضى أي بنسبة 0%

5- التندب:

لم يحدث التندب عند أي من المرضى المعالجين أي 0%

- **دراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام و الجنس :**

كما يبين الجدول(15)، زالت الآفات عند 12أنثى من أصل 15 و 11 ذكور من أصل 13 الذين شاركوا بالدراسة وكما يبين الجدول (16) كان اختبار كاي مربع يساوي 7.85 و قيمة p- value تساوي 0.097 وهي أكبر من 0.05 أي لا يوجد فرق احصائي هام و **لا يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الحصول على شفاء تام و الجنس.**

الجنس		شفاء	عدم شفاء	المجموع
أنثى	العدد	12	3	15
	النسبة	52.1%	60%	53.5%
ذكر	العدد	11	2	13
	النسبة	47.9%	40%	46.5%
Total	العدد	23	5	28
	النسبة	100.0%	100.0%	100.0%

جدول (15) التوزع النسبي لحالة الشفاء و الجنس

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.85	1	0.097

جدول (16) اختبار كاي مربع لعلاقة الشفاء مع الجنس

- **دراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام وكمية المادة المحقونة:**

يبين الجدول (17) العلاقة بين مؤشر الشفاء و مؤشر كمية المادة المحقونة وكانت النتائج التالية:

كمية المادة المحقونة		شفاء	عدم شفاء	المجموع
0.10-0.15	العدد	15	2	17
	%	78%	55.6%	71.4%
0.16-0.20	العدد	6	2	8
	%	21.1%	33.3%	25.0%
0.21-0.25	العدد	2	1	3
	%	0.9%	11.1%	3.6%
Total	العدد	23	5	28
	%	100.0%	100.0%	100.0%

جدول (17) التوزع النسبي لحالة الشفاء و كمية المادة المحقونة

Asymptotic Significance (2-sided)	df	Value	
0.081	1	4.169[a]	Pearson Chi-Square

جدول (18) اختبار كاي مربع لعلاقة الشفاء مع كمية المادة المحقونة

يبين الجدول (18) أن قيمة معامل كاي التربيعي Chi-square تساوي 4.169 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=0.081 وهي أكبر من 0.05 المعيارية **إذا لا يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الحصول على شفاء تام وكمية المادة المحقونة.**

- **دراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام ومكان الأفة:**

يبين الجدول (19) العلاقة بين مؤشر الشفاء و مؤشر مكان الآفة وكانت النتائج التالية:

			شفاء	عدم شفاء	المجموع
مكان الآفات	الساق	العدد	3	0	3
		%	13%	0.0%	10.7%
	الظهر	العدد	1	0	1
		%	4.4%	0%	3.6%
	العنق	العدد	1	1	2
		%	4.4%	20%	7.1%
	القدم	العدد	3	0	3
		%	13%	0%	10.7%
	الوجه	العدد	1	1	2
		%	4.4%	20%	7.1%
	اليد	العدد	14	3	17
		%	60.8%	60%	60.7%
Total		العدد	23	5	28
		%	100.0%	100.0%	100.0%

جدول (19) التوزع النسبي لحالة الشفاء ومكان الآفة

Asymptotic Significance (2-sided)	df	Value	
0.652	5	0.419	Pearson Chi-Square

جدول (20) اختبار كاي مربع لعلاقة الشفاء مع مكان الآفة

يبين الجدول(20) أن قيمة معامل كاي التربيعي Chi-square تساوي 0.419 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=0.652 وهي أكبر من 0.05 المعيارية إذا **لا يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الحصول على شفاء تام ومكان الأفة.**

- **دراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام وقطر الأفة:**

يبين الجدول (21) العلاقة بين مؤشر الشفاء و مؤشر قطر الآفة وكانت النتائج التالية:

			شفاء	عدم شفاء	المجموع
قطر الافة	مم 10-5	العدد	19	2	21
		%	89.5%	22.2%	67.9%
	مم 20-11	العدد	4	3	7
		%	10.5%	77.8%	32.1%
المجموع		العدد	23	5	28
		%	100.0%	100.0%	100.0%

جدول (21) التوزع النسبي لحالة الشفاء وقطر الآفة

يبين الجدول (22)أن قيمة معامل كاي التربيعي Chi-square تساوي 12.66 عند درجة حرية 5 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=0.008 وهي أصغر من 0.05 المعيارية إذا **يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الحصول على شفاء تام وقطر الأفة.**

Asymp. Sig. (2-tailed)	Mann-Whitney U	Mean	N		
0.008	32.000	7.84	23	شفاء	قطر الافات (mm)
		12.44	5	عدم شفاء	
		9.32	28	Total	

جدول (22) متوسط قطر الآفات بالنسبة لحالة الشفاء

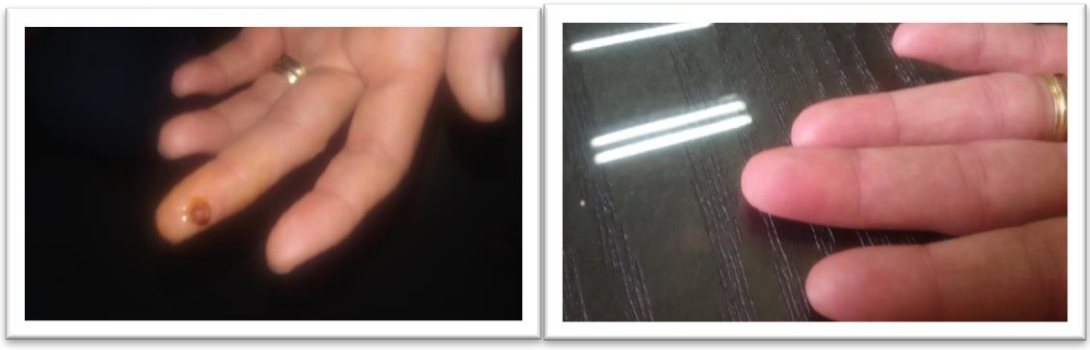
كما يبين الجدول (22) أن قطر الافة في حالة مجموعة المرضى التي حصلت على شفاء 7.84 مم و مجموعة المرضى الذين لم يحصلو على شفاء تام 12.44 وبقياس الفارق الجوهري بين المتوسطين باستخدام معامل Mann-Whitney U والذي يعطي 32.000 والدلالة الإحصائية Z=−2.651 إذا **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطي قطر الافة في حالة مرضى الشفاء والمرضى الذين لم يحصلو على شفاء.**

النتائج و المناقشة

شارك بالدراسة 30 مريضاً واستكمل الدراسة 28 مريضاً منهم.

- بلغ عدد الذكور 13 و الإناث 15 أي أن هناك أرجحية طفيفة لدى الإناث وهذا يتعارض مع الدراسات العالمية التي تذكر وجود أرجحية للذكور(1)، ربما يكون السبب اهتمام المرضى الإناث بالناحية الجمالية للآفة أو إعاقتها أثناء عملها بالمنزل أو بسبب صغر حجم العينة .
- تراوحت أعمار المرضى بين 10 سنوات و حتى 50 سنة مع أرجحية الأعمار بين (10–20سنة) أي العقد الثاني وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية(1).
- مدة الإصابة كانت بين أسبوعين و حتى 8 أسابيع لكن أغلب المراجعات كانت خلال شهر من ظهور الآفة.
- 18 مريضاً تمكنوا من تذكر قصة رض سابق بنسبة 67.1% وهو يعتبر السبب الرئيسي لحدوث الحبيبوم المقيح. حيث ذكرت إحدى الدراسات نسبة 58% لقصة رض سابق(2).
- تراوح قطر الآفات بين 5 مم و حتى 20 مم ، بمتوسط 9.32 مم .
- توزعت بمناطق تشريحية مختلفة من الجسم كالأطراف و الوجه و الجذع ، وكانت النسبة الأعلى من الآفات على الأطراف وخاصة اليد مما يتناسب مع الدراسات العالمية حيث تعد منطقة مكشوفة و معرضة للرض(1) .
- تم حقن مادة الإيثانول المطلق 99.5 % بكمية تراوحت بين 0.10 مم و حتى 0.25 مم بمتوسط 0.13 مم مما يتناسب مع الكمية المعتمدة بالدراسات العالمية(131).
- حصل زوال كامل للآفات عند 23 مريض بنسبة 82.4% ، مع عدم حدوث النكس بمتابعة شهرية لمدة 3 أشهر عند أي من هؤلاء المرضى .
- بالنسبة للتأثيرات الجانبية كان حدوث الألم و الوذمة عند كل المرضى بنسبة 100% والسبب يعود لطبيعة المادة المنخرة . وقد احتاج 6 مرضى لتناول المسكنات أول يومين بعد جلسة العلاج . لم يحدث أي تنخر بالجلد السليم ، ولم يحدث تندب عند أي من المرضى، وقد يعزى ذلك لعدم حدوث التنخر بالجلد السليم.

- لم نجد تأثير للجنس أو كمية المادة المحقونة أو مكان الآفة التشريحي على الاستجابة للعلاج .
- كان لقطر الآفات علاقة بحدوث الشفاء حيث كانت الآفات بمتوسط قطر 7.48 مم الأفضل استجابة للعلاج من الأقطار الأكبر التي قد تحتاج لجلسة إضافية من حقن الايثانول .



بعد أسبوعين قبل العلاج

بعد أسبوعين قبل العلاج

بعد أسبوعين بعد أسبوع قبل العلاج

المقارنة مع دراسات أخرى

<u>دراسة أجريت باليابان و نشرت بتاريخ 2004</u>

- كانت الدراسة على 5 مرضى تم حقنهم بالإيثانول المطلق (99.5%)
- تراوحت أعمار المرضى بين 7 سنوات وحتى 67 سنة منهم 4 إناث وذكر واحد
- المواقع التشريحية كانت الأطراف والوجه
- قطر الآفات كان بين 4 مم وحتى 10 مم
- كمية الحقن تراوحت بين 0.1 مم وحتى 0.14 مم
- الاستجابة كانت 100% شفاء تام، والتأثيرات الجانبية من ألم وتوذم حدثت عند كل المرضى، دون نكس أو ندبات أو حدوث للتنخر بالجلد السليم
- توافقت مع دراستنا بكل النواحي لكن في دراستنا عدد المرضى كان أكبر وحجم الآفات و كمية الحقن أكبر كما أن الاستجابة لم تكن 100% وقد يعود ذلك لقطر الآفات الأكبر في رسالتنا التي قد تحتاج لجلسة أخرى من الحقن .

المقترحات والتوصيات

1- يمكن استخدام العلاج بحقن الإيثانول المطلق في علاج الورم الحبيبي المقيح ويتوقع الحصول على أفضل النتائج كلما كان قطر الآفات أقل

2- نوصي باستخدام تخدير موضعي قبل إجراء الحقن بالإيثانول

3- يفضل الحقن فقط ضمن مركز الآفة حتى الشحوب لتجنب حدوث التنخر بالجلد السليم

4- اختيار الطرق العلاجية التي تؤمن عينة نسيجية لتأكيد التشخيص مخبريًا عند وجود أدنى شك بالتشخيص سريريًا

5- نوصي بدراسة إجراء عدة جلسات من الايثانول المطلق عند عدم استجابة الآفة

6- نوصي بإجراء دراسة على عينة أكبر من المرضى

ملخص البحث

مقدمة : إن الورم الحبيبي المقيح عبارة عن آفة وعائية مكتسبة سليمة يصيب الجلد و الأغشية المخاطية وقد استخدمت علاجات متنوعة لتدبيره مع معدلات شفاء متفاوتة

هدف البحث : دراسة إحصائية لمرضى الورم الحبيبي المقيح وتقييم فعالية الإيثانول المطلق بالعلاج

مادة البحث و طريقة العمل: تضمنت الدراسة 28 مريض (13 ذكر و 15 أنثى) من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية تراوحت أعمارهم بين 12 – 45 سنة . تم الحقن بالإيثانول المطلق (99.5%) مرة واحدة فقط ، دون مخدر موضعي باستخدام إبرة (Gauge 27)حتى شحوب الآفة. ثم تم تقييم فعالية العلاج بعد أسبوعين من الحقن ومتابعة المرضى لمدة 3 أشهر .

النتائج : حدث الشفاء عند 23 مريض بنسبة 82.4% خلال أسبوعين من الإجراء، وتراوحت التأثيرات الجانبية بين الألم وحدث بنسبة 100% و الوذمة أيضاً عند 100% من المرضى و الحاجة للمسكنات، لكن دون حدوث أي تندب أو نكس بالمتابعة لمدة 3 أشهر.

الخلاصة

لقد بينت هذه الدراسة أن العلاج بحقن الإيثانول المطلق لتدبير الورم الحبيبي المقيح آمن و فعال بجلسة وحيدة و ذو تكلفة منخفضة .

المراجع (References)

1- John's St, Thomas St, et.al. Soft tissue Tumours and Tumour like Conditions. Rooks Textbook of Dermatology (9thed, CHAPTER 137).UK.John Wiley and sons, ltd (2016) :3750-52

2- Paula E. North. Vascular Neoplasms and Neoplastic-Like Proliferations. Dermatology (Fourth Edi, CHAPTER 114) .Elsevier. ltd(2018): 2026-27

3- Harris MN, Desai R,*et al*. Lobular capillary hemangioma: an epidemiologic report, with emphasis on cutaneous lesions. J Am Acad Dermatol 2000;42:1012–16.

4- Jafarzadeh H, Sanatkhani M, et.al. Oral pyogenic granuloma: a review. J Oral Sci2006;48:167–75.

5- Giblin AV, Clover AJ,et al. Pyogenic granuloma – the quest for optimum treatment: audit of treatment of 408 cases. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(9):1030-5

6- Chen SY, Takeuchi S,et al. Overexpression of phosphorylated-ATF2 and STAT3 in cutaneous angiosarcoma and pyogenic granuloma. J Cutan Pathol. 2008 Aug. 35(8):722-30.

7- Arbiser JL,Weiss SW,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;44:193.

8- Vassilopoulos SI, Tosios KI, et.al. Endothelial cells of oral pyogenic granulomas express eNOS and CD105/endoglin: an immunohistochemical study. J Oral Pathol Med. 2011 Apr. 40(4):345-51.

9- Vasconcelos MG, Alves PM, et.al. Expression of CD34 and CD105 as markers for angiogenesis in oral vascular malformations and pyogenic granulomas. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Aug. 268(8):1213-7.

10- Godfraind C, Calicchio ML, et.al. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway. Mod Pathol. 2013 Feb. 26(2):247-55.

11- Guzmán DM, Carrero CB, et.al. Assessment of clinicopathological characteristics and immunoexpression of COX-2 and IL-10 in oral pyogenic granuloma. Arch Oral Biol. 2012 May. 57(5):503-12.

12- Groesser L, Peterhof E,et.al. BRAF and RAS Mutations in Sporadic and Secondary Pyogenic Granuloma. J Invest Dermatol. 2016 Feb. 136 (2):481-6.

13- Lim YH, Douglas SR, et al. Somatic Activating RAS Mutations Cause Vascular Tumors Including Pyogenic Granuloma. J Invest Dermatol. 2015 Jun. 135 (6):1698-700.

14- Richert B, Duhard E, et.al. Retronychia: proximal ingrowing of the nail plate. J Am AcadDermatol2008;58:978–83.

15- RichertB. Frictional pyogenic granuloma of the nail bed. Dermatology2001;202:80–1

16- Piraccini BM, Bellavista S, et.al. Periungual and subungual pyogenic granuloma. Br J Dermatol2010;163:941–53.

17- PiracciniBM, IorizzoM. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. Dermatol Clin 2007;25:215–21.

18- TeknetzisA, IoannidesD, et.al. Pyogenic granulomas following topical application of tretinoin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:337–9.

19- Dawkins MA, Clark AR, et.al. Pyogenic granuloma-like lesion associated with topical tazarotene therapy. J Am Acad Dermatol 2000;43:154–5.

20- Bouscarat F, Bouchard C, et.al. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. N Engl J Med1998;338:1776–7.

21- Tosti A, Piraccini BM, et.al. Paronychia associated with antiretroviral therapy. Br J Dermatol1999;140:1165–8.

22- Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. Eur J Dermatol2000;10:292–6.

23- High WA. Gefitinib: a cause of pyogenic granuloma like lesions of the nail. Arch Dermatol2006;142:939.

24- Piguet V, Borradori L. Pyogenic granuloma like lesions during capecitabine therapy. Br J Dermatol2002;147:1270–2.

25- Duran E, Díaz MJ, et.al. Pyogenic granuloma like lesions caused by capecitabine therapy. Clin Exp Dermatol 2008;33:652–3.

26- VaccaroM, BarbuzzaO, et.al. Nail and periungual toxicity following capecitabine therapy. Br J Clin Pharmacol 2008;66:325–6.

27- Paul LJ, Cohen PR. Paclitaxel associated subungual pyogenic granuloma: report in a patient with breast cancer receiving paclitaxel and review of drug induced pyogenic granulomas adjacent to and beneath the nail. J Drugs Dermatol2012;11:262–8.

28- Cabanillas M, Monteagudo B, et.al. [Disseminated pyogenic granuloma induced by erythropoietin?]. Actas Dermosifiliogr. 2009 Jun. 100(5):439–40.

29- Keles MK, Yosma E, et.al. Multiple Subungual Pyogenic Granulomas Following Levothyroxine Treatment. J Craniofac Surg. 2015 Sep. 26 (6):e476-7.

30- Freiman A, Bouganim N, et.al. Case reports: mitozantrone induced onycholysis associated with subungual abscesses, paronychia, and pyogenic granuloma. J Drugs Dermatol 2005;4:490–2.

31- Higgins EM, Hughes JR, et.al. Cyclosporin induced periungual granulation tissue. Br J Dermatol1995;132:829–30.

32- Curr N, Saunders H, et.al. Multiple periungual pyogenic granulomas following systemic 5-fluorouracil. Australas J Dermatol2006;47:130–3.

33- Johnson TM, Demsar WJ, et.al. Pyogenic granuloma occurring in a postmenopausal woman on hormone replacement therapy. US Army Med Dep J. 2011 Jan-Mar. 86-90.

34- Bozkurt M, Kulahci Y, et al. Multiple giant disseminated pyogenic granuloma in a burn lesion. J Burn Care Res2006;27:247–9.

35- Paurobally D, Fassotte MF, et.al. Herpes simplex virus type-I and pyogenic granuloma: a vascular endothelial growth factor-mediated association?. Case Rep Dermatol. 2013. 5(2):236-43.

36- Cerda MC, Welsh O, et al. Human papillomavirus type 2 associated with pyogenic granuloma in patients without clinical evidence of warts. Int J Dermatol. 2015 Oct 22.

37- Sheehan DJ, Lesher JL . Pyogenic granuloma arising within a port-wine stain. Cutis2004;73:175–80.

38- Cheah S, DeKoven J. Pyogenic granuloma complicating pulsed-dye laser therapy for cherry angioma. Australas J Dermatol. 2009 May. 50(2):141-3.

39- Liu S, Yang C, et.al. 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 Aug. 36(8):1341-3.

40- Tosti A, Piraccini BM, et.al. Onychomadesis and pyogenic granuloma following cast immobilization. Arch Dermatol 2001;137:231–2.

41- Tosti A, Baran R, et.al. Reflex sympathetic dystrophy with prominent involvement of the nail apparatus. J Am Acad Dermatol1993;29:865–8.

42- Hautier J, BonaféJ L. Bilateral Beau's lines and pyogenic granulomas following Guillain Barré syndrome. Dermatology2004;209:237–8.

43- Siragusa M, Schepis C, Cosentino FI, Spada RS, Toscano G, Ferri R. Nail pathology in patients with hemiplegia. Br J Dermatol2001;144:557–60.

44- Guhl G, Torrelo A, Hernández A, Zambrano A. Beau's lines and multiple periungueal pyogenic granulomas after long stay in an intensive care unit. Pediatr Dermatol2008;25:278–9.

45- Kapadia SB, Heffner DK. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of pyogenic granuloma. Eur Arch Otorhinolaryngol . 1992;249(4):195-200.

46- Patrice SJ, Wiss K, et.al. Pyogenic granuloma: a clinicopathlogic study of 178 cases. Pediatr dermatol Dec 1991;8(4):267-76

47- Vega Harring SM, Niyaz M, et.al. extramedullary hematopoiesis in a pyogenic granuloma: a case report and review.J Cutan Pathol 2004;31:555–7

48- George SM, Gossain SR, et al. Recurrent pyogenic granuloma with satellitosis. BMJ Case Rep. 2012 Mar 20;2012.

49- Trindade F,Tellechea O,et.al. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. Am J Dermatopathol. Aug 2011;33(6): 569–72.

50- Kuzul Bicknell R, Harris AL,et.al. Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumours. J Clin Pathol 1992;45:143

51- Waner M, Mihm MC, et.al. GLUT1 : a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. Jan 2000;31(1):11–22.

52- Pagliai KA, Cohen BA. Pyogenic granuloma in children. Pediatr Dermatol 2004;21:10.

53- Palmero ML, Pope E. Eruptive pyogenic granulomas developing after drug hypersensitivity reaction. J Am Acad Dermatol. 2009 May. 60(5):855–7.

54- Netchiporouk E, Moreau L, Ramirez LP, Castillo PA, Bravo FP, Del Solar MC,et.al.Eruptive Disseminated Pyogenic Granulomas following Lightning Injury.Dermatology.2015Feb 18.

55- Torres JE, Sánchez JL. Disseminated pyogenic granuloma developing after an exfoliative dermatitis. J Am Acad Dermatol1995;32:280–2.

56- Baselga E, Wassef M, et.al. Agminated, eruptive pyogenic granuloma – like lesions developing over congenital vascular stains. Pediatr Dermatol2012;29:186.

57- Benmously R,Hammami H.et.al.Violaceous papules of the back : a quiz.diagnosis: recurrent pyogenic granuloma or warner and Wilson –jones syndrome. Acta Derm Venereol2001;91:491.

58- Browning JC, Eldin KW, Kozakewich HP, Mulliken JB, Bree AF. Congenital disseminated pyogenic granuloma. Pediatr Dermatol. 2009 May–Jun. 26(3):323–7.

59- Fortna RR, Junkins Hopkins JM. A case of lobular capillary hemangioma (pyogenic granuloma). Localized to the subcutaneous tissue, and a review of the literature. Am J Dermato pathol 2007;29:408–11.

60- Kuroda K, Mizoguchi M. Subcutaneous granuloma pyogenicum in patients with antiphospholipid antibodies. Dermatology 2004; 208:331–4.

61- Ghekiere O, Galant C, et.al . Intravenous pyogenic granuloma or intravenous lobular capillary hemangioma. Skeletal Radiol. 2005 Jun;34(6):343–6.

62- Cochran Alistair . Connective tissue tumors. McKee's Pathologyof the Skin.(4thed, chapter 35).Elsevier. ltd(2012): 1714–16

63- David A. ,R.de Berker, Bertrand Richert ,et.al. Acquired Disorders of the Nails and Nail Unit. . Rooks Textbook of Dermatology (9thed, CHAPTER 95).UK.John Wiley and sons, ltd (2016) :2495–7

64- Kroumpouzoos G, Cohen LM. Dermatosis of pregnancy.J Am Acad Dermatol 2001;45:1.

65- Moffatt DC, Warwryko P,et.al. Pyogenic granuloma: an unusual cause of massive gastrointestinal bleeding from the small bowel. Can J Gastroenterol 2009;23:261.

66- Zaballos P, Rodero J, Serrano P, Cuellar F, Guionnet N, Vives JM. Pyogenic granuloma clinically and dermoscopically mimicking pigmented melanoma. Dermatol Online J. 2009 Oct 15. 15(10):10.

67- Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, Zalaudek I, Bañuls J, Llambrich A, et al. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. Br J Dermatol. 2010 Dec. 163(6):1229-37.

68- Odile Enjolras. Vascular Malformations. Dermatology (Fourth Edi, CHAPTER 104) .Elsevier. ltd(2018): 51

69- Lacy L. Sommer, Annette C. Reboli.et.al. Bacterial Diseases. Rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 74).uk.john wiley and sons, ltd(2016).1284

70- Relman DA, Sadler KN, et .al. Phylogenetic relationships among the agent of bacillary angiomatosis, Bartonella bacilliformis and other alpha proteobacteria. Mol Microbiol 1992;6:1801–7.

71- Elisabeth M. Higgins and Mary T. Glover. Dermatoses and Haemangiomas of Infancy. Rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 117).uk.john wiley and sons, ltd (2016) .3312-19

72- Luo S, Sepehr A, Tsao H. Spitz nevi and other Spitzoid lesions part I. Background and diagnoses. J Am Acad Dermatol 2011;65:1073–84.

73- Harold S Rabinovitz and Raymond L Barnhill. Benign Melanocytic Neoplasms. Bolognia dermatology(4thed, chapter 112) .Elsevier. ltd(2018) :2019-20-21.

74- Grob Jean Jacques, Gaudy Caroline. Melanoma . Rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 143).uk.john wiley and sons, ltd(2016):3973-4008

75- Girish Gupta , Vishal Madan.et.al. Squamous Cell Carcinoma and its Precursors. rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 142).uk.john wiley and sons, ltd(2016):3931-70

76- Kenneth Y. Tsai. Kaposi Sarcoma. rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 139).uk.john wiley and sons, ltd(2016):3845-50

77- Lederman ER, Tao M, Reynolds MG, et. al. An investigation of a cluster of parapoxvirus cases in Missouri, Feb–May 2006: Epidemiologic, clinical and molecular aspects. Animals 2013; 3:142–57.

78- Abrahão JS, Silva Fernandes AT, Assis FL, et .al. Human Vaccinia virus and Pseudocowpox virus coinfection: clinical description and phylogenetic characterization. J ClinVirol 2010; 48:69–72.

79- Frandsen J, Enslow M, Bowen AR. Orf parapox virus infection from a cat scratch. Dermatol Online J2011;17:9.

80- Kitchen M, Müller H, Zobl A, et .al. Orf virus infection in a hunter in Western Austria, presumably transmitted by game. Acta Derm Venereol2013;94:212–14.

81- Ballanger F, Barbarot S, Mollat C, et .al. Two giant orf lesions in a heart/lung transplant patient. Eur J Dermatol 2006 ;16:284–6.

82- Du H, Li W, Hao W, et .al. Taqman real time PCR assay based on ORFV024 gene for rapid detection of orf infection. Toxicol Mech Methods2013;23:308–14.

83- Ghodsi SZ, Raziei M, Taheri A, Karami M, Mansoori P, Farnaghi F. Comparison of cryotherapy and curettage for the treatment of pyogenic granuloma: a randomized trial. Br J Dermatol. 2006 Apr. 154(4):671-5.

84- Richard H. Flowers, Jessica Maglione, et.al. Removing Pyogenic Granulomas A Simple and Effective Surgical Technique. 2014 nov;54(10)1003-1005

85- Pagliai KA1, Cohen BA. Pyogenic granuloma in children. Pediatr Dermatol. 2004 Jan-Feb;21(1):10-3.

86- Wang SQ, Goldberg LH.et.al. Treatment of recurrent pyogenic granuloma with excision and frozen section for margin control. Dermatol Surg. 2008 Aug;34(8):1115-6.

87- Lee J, Sinno H, Tahiri Y, Gilardino MS. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: a review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 Sep. 64(9):1216-20.

88- Mirshams M, Daneshpazhooh M.et.al. Cryotherapy in the treatment of pyogenic granuloma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Aug;20(7):788-90.

89- Gupta R, Gupta S. Cryo-therapy in granuloma pyogenicum. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Mar-Apr;73(2):141.

90- Quitkin HM, Rosenwasser MP,et.al. The efficacy of silver nitrate cauterization for pyogenic granuloma of the hand. J Hand Surg Am. 2003 May;28(3):435-8.

91- Dollery W. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Curettage or

silver nitrate for pyogenic granulomas on the hand. J Accid Emerg Med. 1999: 16(2): 140-1

92- C. Vibhagool, L.D. Falo, et.al. Treatment of pyogenic granulomas with the 585 nm pulsed dye laser. Journal of the American Academy of Dermatology 1996; 35: 428-431.

93- C. Srinivas, M. Kumaresan. Lasers for vascular lesions: Standard guidelines of care. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology 2011; 77: 349. 1

94- A.R. Sud, S.T. Tan. Pyogenic granuloma–treatment by shave-excision and/or pulsed-dye laser. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2010; 63: 1364-1368

95- R. Bourguignon, P. Paquet, et.al. Treatment of pyogenic granulomas with the Nd-YAG laser. Journal of dermatological treatment 2006; 17: 247-249.

96- S. Hammes, K. Kaiser, et.al. Pyogenic Granuloma: Treatment with the 1,064-nm Long-Pulsed Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser in 20 Patients. Dermatologic Surgery 2012; 38: 918-923.

97- Raulin C, Greve B, Hammes S. The combined continuous-wave/pulsed carbon dioxide laser for treatment of pyogenic granuloma. Arch Dermatol. 2002 Jan;138(1):33-7.

98- Holbe HC, Frosch PJ, Herbst RA. Surgical pearl: ligation of the base of pyogenic granuloma-an atraumatic, simple, and cost-effective procedure. J Am Acad Dermatol. 2003 Sep. 49(3):509-10.

99- Masu T, Aiba S, et.al. Ligation of pyogenic granuloma on a face . Int J Dermatol 2010;49:1075

100- Fallah H, Fischer G, Zagarella S. Pyogenic granuloma in children: treatment with topical imiquimod. Australas J Dermatol 2007;48:217–20.

101- Tritton SM, Smith S, Wong LC, Zagarella S, Fischer G. Pyogenic granuloma in ten children treated with topical imiquimod. PediatrDermatol. 2009 May–Jun. 26(3):269–72.

102- Musumeci ML, Lacarrubba F, Anfuso R, Li Calzi M, Micali G. Two pediatric cases of pyogenic granuloma treated with imiquimod 5% cream: combined clinical and dermatoscopic evaluation and review of the literature. G Ital Dermatol Venereol. 2013 Feb. 148 (1):147–52.

103- Samatha Y, Reddy TH, Jyothirmai L, et. al. Management of oral pyogenic granuloma with sodium tetra decylsulphate. N Y State Dent J2013;79:55–7.

104- Carvalho RA, Neto V. Letter: Polidocanol sclerotherapy for the treatment of pyogenic granuloma. Dermatol Surg. 2010 Jun.36(2):1068–70.

105- Losa Iglesias ME, Becerro de Bengoa Vallejo R. Topical phenol as a conservative treatment for periungual pyogenic granuloma. Dermatol Surg. 2010 May. 36(5):675–8.

106- Parisi E, Glick PH, Glick M. Recurrent intraoral pyogenic granuloma with satellitosis treated with corticosteroids. Oral Dis. 2006 Jan. 12(1):70–2.

107- Tursen U, Demirkan F, Ikizoglu G. Giant recurrent pyogenic granuloma on the face with satellitosis responsive to systemic steroids. ClinExpDermatol. 2004 Jan. 29(1):40-1.

108- Wine Lee L, Goff KL, Lam JM, Low DW, Yan AC, Castelo-Soccio L. Treatment of pediatric pyogenic granulomas using β-adrenergic receptor antagonists. *Pediatr Dermatol*. 2014 Mar-Apr. 31 (2):203-7.

109- Oke I, Alkharashi M, Petersen RA, Ashenberg A, Shah AS. Treatment of Ocular Pyogenic Granuloma With Topical Timolol. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Apr 1. 135 (4):383-385.

110- Baraldi C, Balestri R, Piraccini BM, Patrizi A. Topical 1% propranolol ointment with occlusion in treatment of pyogenic granulomas: An open-label study in 22 children. Pediatr Dermatol. 2017 Dec 20.

111- Maloney DM, Schmidt JD, Duvic M. Alitretinoin gel to treat pyogenic granuloma. J Am AcadDermatol. 2002 Dec. 47(6):969-70.

112- Ceyhan AM, Basak PY, Akkaya VB, Yildirim M, Kapucuoglu N. A case of multiple, eruptive pyogenic granuloma developed on a region of the burned skin: can erythromycin be a treatment option?. J Burn Care Res. 2007 Sep-Oct. 28(5):754-7.

113- Lee DJ, Kim EH, Jang YH, Kim YC. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid intralesional injection for pyogenic granuloma. Arch Dermatol. 2012 Jan. 148(1):126-8.

114- Daya M. Complete resolution of a recurrent giant pyogenic granuloma on the palm of the hand following single dose of intralesional bleomycin injection. J Plast ReconstrAesthet Surg. 2010 Mar. 63(3):e331-3.

115- Tsai KY, Wang WH, Chang GH, Tsai YH. Treatment of pregnancy-associated oral pyogenic granuloma with life-threatening haemorrhage by transarterial embolisation. J Laryngol Otol. 2015 Jun. 129 (6):607-10.

116- Jung HJ, Eun DH, Kim JY, Lee WJ, Kim DW, Lee SJ, et al. Treatment of paediatric facial pyogenic granuloma with topical ingenol mebutate. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Dec. 42 (8):912-913.

117- Asnaashari M, Mehdipour M, MoradiAbbasabadi F, Azari-Marhabi S. Expedited removal of pyogenic granuloma by diode laser in a pediatric patient. J Lasers Med Sci. 2015 Winter. 6(1):40-4.

118- Zhao H, Zhang C,et.al. Multiple Pyogenic Granulomas After Burns: Response to Conservative Treatment in Five Children. Pediatr Dermatol. 2015 Jul-Aug;32(4):e175-6

119- IchimiyaM, YohikawaY, HamamotoY, *et al*. Successful treatment of pyogenic granuloma with injection of absolute ethanol. J Dermatol2004;31:342–4.

120- Ilkovitch D, Sam H. A Shot of Alcohol May be the Answer to Persistent Pyogenic Granulomas. Dermatol Surg. 2016 Sep;42(9):1119-20