

Linfangioma quístico cervical: todavía un reto

J.A. Molino, G. Guillén, J.L. Peiró, J.A. García-Vaquero, C. Marhuenda, E. Carreras*, J. Lloret, V. Martínez-Ibáñez

*Departamento de Cirugía Pediátrica; *Unidad de Medicina Fetal. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

RESUMEN

Introducción. Los linfangiomas cervicales de gran tamaño pueden no solo asociarse a graves secuelas estéticas, fonatorias o deglutorias, sino amenazar la supervivencia del paciente por compresión de la vía aérea o sangrados masivos. El objetivo de este trabajo es evaluar nuestros resultados quirúrgicos, el valor del diagnóstico prenatal y la aplicación de técnicas como el EXIT (Ex-Utero Intrapartum Treatment) para el control de la vía aérea en casos graves.

Pacientes y métodos. Revisión retrospectiva de los linfangiomas cervicales tratados en nuestro centro entre 1986 y 2009, según el registro de Documentación Clínica. Se han analizado datos referentes al diagnóstico prenatal, manejo intraparto de la vía aérea, tratamiento quirúrgico y sus complicaciones, uso de esclerosantes y secuelas a largo plazo.

Resultados. Se identificaron 13 casos. En un 53,8% de ellos existía un diagnóstico ecográfico prenatal y en un 46,1% de los casos se realizó además RMN prenatal, hallando afectación de lengua en un 30,7%, parótidas 38,4% y vía aérea 38,4%. Fueron precisos 4 procedimientos EXIT con intubación intraparto y una traqueotomía urgente. Cinco pacientes precisaron más de una intervención quirúrgica, incluyendo glossectomía parcial con complicaciones intraoperatorias de gravedad en un 23% (sangrado, lesión faríngea). En 8 casos se utilizaron sustancias esclerosantes de forma primaria o como adyuvantes. Tres niños afectados de masas gigantes fallecieron, dos por sangrados intraquísticos y uno por sepsis, respectivamente. Un 50% de los supervivientes no presenta secuelas.

Conclusiones. Los linfangiomas cervicales pueden ser una patología grave tanto por compresión de la vía aérea o sangrados masivos como por sus secuelas. La afectación de lengua y parótidas es de difícil tratamiento. En casos graves, diagnosticados prenatalmente, es aconsejable un seguimiento estrecho en centros de referencia, con equipos mixtos de obstetras y cirujanos pediátricos entrenados en el procedimiento EXIT. A pesar de los esfuerzos terapéuticos, el pronóstico de las grandes masas sigue siendo sombrío.

PALABRAS CLAVE: Linfangiomas cervicales; diagnóstico prenatal; Tratamiento; EXIT.

Correspondencia: José Andrés Molino Gahete. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
E-mail: andresmoga@hotmail.com

Recibido: Febrero 2010

Aceptado: Marzo 2010

CERVICAL CYSTIC LYMPHANGIOMA: STILL A CHALLENGE

ABSTRACT

Introduction. Cervical lymphangiomas can not only cause severe sequelae (aesthetic, phonatory or deglutory) but can also be life threatening due to airway compression or massive bleeding. This paper analyzes our surgical results, the value of prenatal diagnosis and the use of new techniques such as the EXIT procedure for airway control in severe cases.

Patients and methods. We retrospectively reviewed the medical record of patients with cervical lymphangiomas treated in our center between 1986 and 2009, according to our Clinical Documentation Database. Data referred to prenatal diagnosis, intrapartum airway management, surgical procedures and morbidity, sclerosing substance infiltration and long term sequelae was analyzed.

Results. Thirteen cases were identified. 53.8% of the patients were diagnosed by prenatal ultrasound, and MRI was performed in 46.1%. The tongue was affected in 30.7%, parotid glands in 38.4% and airway in 38.4%. Four EXIT procedures were carried out (nasotracheal intubation) and one emergency tracheotomy was needed. Five patients required more than one surgical procedures, including partial glossectomy, with severe intraoperative complications in 23% (bleeding, pharyngeal damage). In eight patients primary or adjuvant sclerotherapy was used. Three children with giant masses died, two due to intracystic bleeding and one from sepsis. Among the survivors, 50% have no sequelae.

Conclusions. Cervical lymphangiomas are a very severe condition, not only due to possible airway compression or massive bleeding but also because of the severe sequelae they may cause. Tongue or parotid gland infiltration are difficult to treat. In severe cases diagnosed prenatally a close follow up in selected centers, with multidisciplinary teams consisting of obstetricians and pediatric surgeons, trained in the EXIT procedure is warranted. Despite therapeutic efforts the prognosis of large masses is still poor.

KEY WORDS: Cervical lymphangiomas; Prenatal diagnosis; Treatment EXIT.

INTRODUCCIÓN

Los linfangiomas son malformaciones congénitas del sistema linfático y consisten en canales y quistes linfáticos de tamaño variable. La cabeza y el cuello son las regiones más frecuentemente afectadas, pero pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo⁽¹⁾.

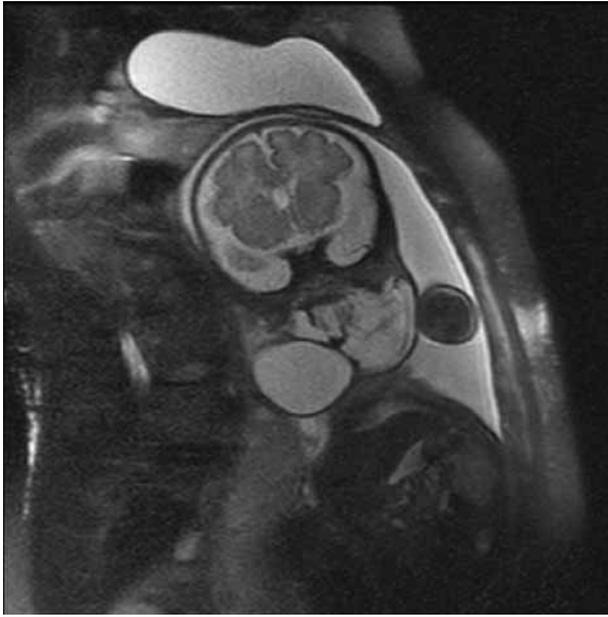


Figura 2. RMN prenatal. Linfangioma gigante que afecta vía aérea, lengua y parótida.

Las malformaciones linfáticas representan aproximadamente el 5% de las neoplasias benignas en niños. Aunque histológicamente sean benignos debido a su localización, los linfangiomas cervicales de gran tamaño pueden desfigurar al paciente y cursar con disnea, disfagia o disfonía⁽²⁾, causando no solo graves secuelas estéticas, fonatorias o deglutorias, sino amenazar la supervivencias del paciente por compresión de la vía aérea.

El objetivo de este trabajo es evaluar nuestros resultados quirúrgicos, el valor del diagnóstico prenatal, la aplicación de técnicas como el EXIT (Ex-Utero Intrapartum Treatment) para el control de la vía aérea en casos graves y el seguimiento a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de linfangioma cervical tratados en nuestro centro entre 1986 y 2009 registrados por la Unidad de Documentación Clínica.

La hoja de recogida de datos incluía los siguientes ítems:

- Ecografía prenatal: semana de gestación, estructuras afectadas, tipo estructural de linfangioma.
- RMN prenatal: semana de gestación, estructuras afectadas, infiltración o colapso de vía aérea, tipo estructural de linfangioma.
- Actuación durante el parto y tipo de parto: punción evacuadora intraparto, procedimiento EXIT, intubación/traqueotomía.
- Intervenciones quirúrgicas, sus complicaciones intra y postoperatorias.

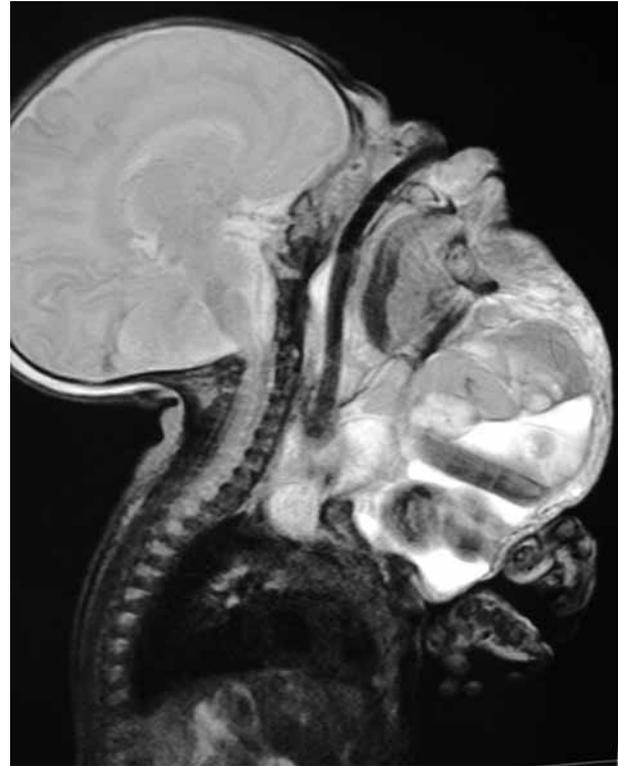


Figura 2. RMN postnatal. Linfangioma gigante que afecta vía aérea, lengua y parótida.

- Infiltración de sustancias esclerosantes [bleomicina, Tissucol (Tissucol Duo, adhesivo de fibrina, Baxter International Inc., USA), OK-432, etanol].
- Resultados a medio/largo plazo y secuelas funcionales o estéticas.

RESULTADOS

Se identificaron 13 casos de linfangiomas cervicales. Dentro de la clasificación según el tipo histológico, predominaron los linfangiomas de tipo mixto (n=8; 61,5%), seguidos de los macroquísticos (n=5; 38,4%); no hubo ningún linfangioma microquístico puro.

En un 53,8% de los casos (7 pacientes) se realizó un diagnóstico ecográfico prenatal, ya que se trata de una serie histórica, con una edad gestacional (EG) media en el momento del diagnóstico prenatal de 24,6 semanas EG (rango 20-34). Salvo en un caso, a todas las gestantes con diagnóstico ecográfico de masa cervical fetal les fue practicada una RMN prenatal (n=6; 46,1%) (Fig. 1).

Las dimensiones del tumor y las regiones afectadas se representan en la Tabla I. La lengua se hallaba infiltrada en un 23% de los casos (n=3); las parótidas en un 38,4% (n=5). La vía aérea se encontraba comprometida en un 38,4% (n=8) de los pacientes; en dos casos se hallaba infiltrada y en 6 casos había compresión de la misma.

Tabla I

| | <i>Diagnóstico prenatal</i> | <i>Tamaño (cm)</i> | <i>Tipo</i> | <i>Estructuras afectadas</i> | <i>Vía Aérea</i> | <i>Parto</i> |
|----|-----------------------------|--------------------|-------------|--|------------------|--------------|
| 1 | ECO+RMN | 9x9 | X | Triángulo cervical anterior y posterior bilateral, boca, vía aérea. | C,I,Co | EXIT |
| 2 | | | M | Facial derecho, masetero, en contacto con parótida | L | V |
| 3 | ECO+RMN | 7x4x3 | M | Laterocervical | L | C |
| 4 | ECO+RMN | 12x8 | X | Facial, parótidas, cervical bilateral, engloba ambas cadenas vasculonerviosas. | L | EXIT |
| 5 | | | X | Cervical bilateral, parótidas, lengua, maseteros, espacio parafaríngeo, suelo de la boca, lengua, submandibular. | C, Co | V |
| 6 | ECO+RMN | 6x4x5.5 | M | Laterocervical anterior y posterior | L,Co | C |
| 7 | | 4x5 | M | Submandibular izquierdo, contacto con grandes vasos. | L | V |
| 8 | | | M | Cervicotorácico, rodea grandes vasos y tronco braquiocefálico, vago y frénico, desplaza tráquea. | C, Co | V |
| 9 | | 8 | X | Laterocervical derecho, contacto con grandes vasos. | L | V |
| 10 | ECO | 8 | X | Cervico-axilar-torácico. A nivel axilar llega a grandes vasos y tráquea sin comprimirlos. | L | V |
| 11 | | 10 | X | Cervicomedialístico | L | V |
| 12 | ECO+RMN | | X | Cervical bilat, parótida derecha, lengua, espacio parafaríngeo bilateral, región submandibular. | C, I,Co | EXIT |
| 13 | ECO+RMN | | X | Cervical bilateral, parótida bilateral | C,Co | EXIT |

Tipo: M: macroquístico. X: mixto. Vía aérea: C: comprometida. L: libre. I: infiltrada. Co: compresión. Parto: V: Vaginal, C: Cesárea

El parto fue por vía vaginal en 7 casos (53,8%), por cesárea en 2 casos (15,3%) y en cuatro casos (30,7%) se realizó el procedimiento EXIT por existir signos sugestivos de posible compromiso para el mantenimiento de una vía aérea permeable al nacimiento. La EG media en el momento del EXIT fue 37,3 semanas. Previamente al procedimiento, se realizó punción ecoguiada y evacuación de las cisternas accesibles de mayor tamaño para facilitar las maniobras posteriores. En todos los procedimientos EXIT se logró realizar intubación nasotraqueal sin complicaciones, aunque uno de los pacientes planteó una intubación difícil que precisó una traqueotomía a las 24 horas de vida por el gran tamaño de la lesión y el riesgo de extubación accidental. En todos los casos se realizó la resección tumoral de modo diferido. La supervivencia inicial de los pacientes a los que se les realizó la técnica EXIT fue del 100% (Fig. 3-4).

La actuación, sus complicaciones y secuelas y la supervivencia se representan en la Tabla II. Cinco pacientes precisaron más de una intervención quirúrgica por imposibilidad de resección total en un primer tiempo o recidiva tumoral, generalmente a partir del componente microquístico; todos estos casos habían sido clasificados previamente dentro del subgrupo histológico mixto. Además de las resecciones tumorales, se realizaron dos glosectomías parciales, dos traqueotomías electivas, exodoncias por impactación de pie-

zas dentarias en el tumor y por afectación mandibular, gingivectomías y vaporización con láser de restos tumorales gingivales. Aparecieron complicaciones intraoperatorias de gravedad en 3 casos (23%), tales como sangrados importantes en dos casos y en un caso perforación iatrogénica de la mucosa faríngea, que se suturó en el mismo acto operatorio. Dentro de las complicaciones postoperatorias, se identificaron dos casos de sangrado con shock hipovolémico, uno de ellos acompañado de edema y tumefacción facial masiva con compromiso de la vía aérea, y el otro caso, acompañado de celulitis sobre el lecho tumoral, infecciones sistémicas y shock séptico. Ambos pacientes presentaban linfangiomas de enorme tamaño, con afectación bilateral y englobamiento de ambos paquetes vasculonerviosos cervicales, en los que se realizó el procedimiento EXIT en el momento del parto.

En 9 casos (69,2%) se realizaron infiltraciones de sustancias esclerosantes (bleomicina n=4, Picibanil® OK-432 n=3, Tissucol® n=1, etanol n=1). En un 55% de los casos se realizaron las infiltraciones como complemento a la cirugía. En un 45% de los casos se realizaron infiltraciones sin necesidad de intervención quirúrgica, dos de naturaleza macroquística y otros dos mixtos (un caso de tipo mixto está en seguimiento para valoración de necesidad de intervención quirúrgica de restos tumorales).



Figura 4. Procedimiento EXIT. Secuencia Intubación nasotraqueal 3.



Figura 3. Procedimiento EXIT. Secuencia Intubación nasotraqueal 2.

Con un seguimiento medio de 6 años (rango 1-24), un 50% de los pacientes no presentan secuelas de ningún tipo, alcanzando un resultado estético aceptable, sin alteraciones para la deglución ni la fonación. Entre las secuelas a largo plazo, cabe destacar resultados estéticos insatisfactorios (2 casos), un caso de síndrome de Claude-Bernard-Horner, alteraciones de la deglución o masticación (1 caso) y alteraciones psicológicas (1 caso).

Tres pacientes fallecieron; los tres casos habían precisado de un procedimiento EXIT por tratarse de masas cervicales gigantes de gran tamaño con compromiso de la vía aérea. Dos de ellos fallecieron por sagrados masivos crónicos intratumorales antes del mes de vida, en los que se objetivó un componente hemangiomaso asociado al linfangioma. El tercer paciente falleció a los diez meses de vida por un síndrome de distrés respiratorio agudo atribuido a un shock séptico en el postoperatorio.

DISCUSIÓN

Los linfangiomas cervicales son tumores congénitos benignos, pero por su localización y crecimiento pueden llegar a comprometer la vida del paciente. Aparecen típicamente antes de los dos años de edad, y en un gran número de casos están presentes en el periodo fetal o al nacimiento. Por este motivo y por la aparición de nuevas opciones terapéuticas para el control de la vía aérea como el procedimiento EXIT, el diagnóstico prenatal está adquiriendo cada vez más importancia. El diagnóstico prenatal ecográfico suele realizarse entre las semanas 15 y 29 de gestación⁽³⁾ y puede revelar la presencia de la tumoración con la posible afectación de la vía aérea (a

través de signos indirectos como el polihidramnios o la protrusión de la lengua)⁽⁴⁾, pero la verdadera extensión de la masa así como la visualización directa de la laringe y tráquea es dificultosa mediante la ecografía. La RMN prenatal proporciona una imagen global de la masa, permite definir con precisión las zonas anatómicas infiltradas y estimar la gravedad de la obstrucción de la vía aérea, así como la planificación del control de la misma en el momento del parto⁽⁵⁻⁹⁾.

El procedimiento EXIT ha mejorado el manejo inicial de aquellos pacientes afectados de tumoraciones cervicales de gran tamaño con compromiso de la vía aérea⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Es una técnica diseñada para permitir un parto fetal parcial mediante la realización de una histerotomía controlada y el establecimiento de una vía aérea fetal segura a través de intubación, broncoscopia o traqueotomía, mientras la oxigenación fetal se mantiene a través de la circulación uteroplacentaria. En nuestra serie no tuvimos ninguna complicación durante el procedimiento EXIT, pero los resultados a corto y largo plazo fueron desoladores en algunos pacientes seleccionados, debidos a la naturaleza misma de cada caso, presentando una morbilidad y mortalidad elevada. A pesar de conseguir establecer una vía aérea sostenible en el momento del parto, hay que tener en cuenta que, debido a la naturaleza de la lesión, el pronóstico vital o funcional a medio y largo plazo de aquellas masas gigantes con afectación de estructuras como la vía aérea, lengua o parótidas no es esperanzador.

Hasta ahora, la resección quirúrgica había sido el tratamiento de elección, pero existen casos en que no es posible la resección completa por la localización del tumor o la afectación de estructuras nobles, o los resultados postquirúrgicos son insatisfactorios. Además, como hemos visto, no está exenta de complicaciones. Hay que tener en cuenta que, además

Tabla II

| | <i>Intervenciones quirúrgicas</i> | <i>Complicaciones intraoperatorias</i> | <i>Complicaciones postoperatorias</i> | <i>Infiltración esclerosantes</i> | <i>Secuelas</i> | <i>Superv. (años)</i> |
|----|--|--|---|--|--|-----------------------|
| 1 | 1. Resección parcial 2. Vaporización con láser 3. Traqueotomía | No | 1. Sangrado intraquístico 2. Malacia 3. Celulitis | Tissucol (1) intraoperatorio | Estéticas | 4 |
| 2 | Resección parcial de restos | No | No | Bleomicina (2) intraoperatoria | No | 9 |
| 3 | Resección completa | No | No | No | No | 5 |
| 4 | Resección parcial | Sangrado moderado | Shock hipovolémico | No | | Éxito |
| 5 | 1. Resecciones parciales 2. Glosectomía parcial 3. Traqueotomía 4. Exodoncias | No | No | Bleomicina (3) postoperatoria | Estéticas Fonación Deglución | 24 |
| 6 | No | | | Bleomicina (2) | No | 3 |
| 7 | Resección completa | No | No | No | No | 9 |
| 8 | Resecciones parciales (2) | No | No | Etanol: no efectivo Tissucol (2) postoperatorio | Claude-Bernard-Horner- Psicológicas | 10 |
| 9 | No | | | Bleomicina (2) | No | 13 |
| 10 | Resecciones parciales | No | No | OK-432 (2) postoperatoria | No | 7 |
| 11 | No | | | OK-432 (2) | No | 6 |
| 12 | 1. Resecciones parciales 2. Glosectomía parcial 3. Traqueotomía | Perforación faríngea por infiltración | Shock séptico SDRA | OK-432 (3) postoperatoria | | Éxito |
| 13 | Resección parcial | Shock hipovolémico | | No | | Éxito |

de las complicaciones derivadas de la intervención quirúrgica, como sangrados o lesión de estructuras afectadas, son de vital importancia las complicaciones funcionales (deglución, fonación...) y estéticas. En nuestra serie, este tipo de resultados se correlacionan claramente con el tipo de lesión (peores resultados en el caso de linfangiomas mixtos) y afectación de estructuras como la lengua o parótidas.

Por estas razones se incorporaron las infiltraciones con agentes esclerosantes como son la bleomicina, las tetraciclina, el etanol, el OK-432 o agentes hemostático-sellantes como el Tissucol. Su uso individual o combinado con la cirugía, así como los resultados definitivos dependen en gran parte de la localización del tumor y el tipo histológico; las masas macroquísticas presentan mejor respuesta a la infiltración de sustancias esclerosantes, siendo las microquísticas las que tienen peor respuesta^(1,15-19). De cualquier modo, no existen protocolos reconocidos para establecer la actitud terapéutica en este tipo de lesiones. Se han descrito infiltraciones con OK-432 en el periodo prenatal con resultados seguros y satisfactorios en casos seleccionados⁽²⁰⁾. Por tratarse de una serie histórica, no podemos comparar los resultados con los diferentes agentes esclerosantes; en nuestro centro, actualmente se están realizando infiltraciones con OK-432 con buenos resultados, tanto de manera adyuvan-

te a la cirugía como su aplicación aislada en función del tipo de tumor.

Debido a las peculiaridades mencionadas, el tratamiento ha de ser individualizado: en las lesiones macroquísticas puede ser suficiente la infiltración de sustancias esclerosantes para su resolución; en aquellas mixtas con predominio del componente macroquístico se pueden realizar infiltraciones de esclerosantes reservando la cirugía para la resección de restos tumorales. Se han propuesto sistemas basados en la localización anatómica y extensión de la masa. De cualquier manera, los hallazgos clínicos no siempre se explican por clasificaciones anatómicas⁽²¹⁾.

En cuanto al pronóstico vital, funcional y estético de estas lesiones, escalas como la CDS (Cologne Disease Score) no solo son útiles para la valoración inicial de respuesta al tratamiento, sino que son buenos indicadores de gravedad y morbilidad; esta escala puntúa a los pacientes afectados de linfangioma de 0 a 10 en función de la estética, disfagia, disfonía, disnea y progresión tumoral⁽²⁾. Pacientes con puntuaciones bajas presentarán una mala respuesta al tratamiento y la aparición de complicaciones y secuelas con mayor probabilidad; del mismo modo se ha comprobado que aquellos linfangiomas de tipo microquístico o mixto habitualmente presentan peor respuesta al tratamiento quirúrgico, esclerosante o combinado.

CONCLUSIONES

Los linfangiomas cervicales pueden llegar a ser una patología grave tanto por compresión de la vía aérea o sangrados masivos como por sus secuelas. El tipo y localización influyen directamente en el pronóstico, siendo peor en los linfangiomas mixtos o microquísticos, con compromiso de la vía aérea o infiltración de la lengua o las parótidas.

El diagnóstico prenatal es fundamental para planificar el manejo intraparto y postnatal, así como para el consejo prenatal. En casos graves con diagnóstico prenatal en los que se decida continuar la gestación, es aconsejable un seguimiento estrecho en centros de referencia, con equipos multidisciplinares familiarizados con el procedimiento EXIT. Sin embargo, a pesar de las mejoras terapéuticas en el manejo inicial, el pronóstico de las grandes masas sigue siendo sombrío.

BIBLIOGRAFÍA

- Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Lobayashi H. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42: 386-389.
- Wittekindt C, Michel O, Streppel M, Roth B, Quante G, Beutner D, Guntinas-Lichius O. Lymphatic Malformations of the head and neck: Introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006; 70: 1205-1212.
- Clement K, Chamberlain P, Boyd P, Molyneaux A. Prenatal diagnosis of an epignathus: a case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18:178-181.
- Suzuki N, Tsuchida Y, Takahashi A, et al. Prenatally diagnosed cystic lymphangioma in infants. *Journal of Pediatric Surgery*. 1998; 33: 1599-1604.
- Teksam M, Özyer U, McKinney A, Kirbas I. MR imaging and ultrasound of fetal cervical cystic lymphangioma: utility in antepartum treatment planning. *Diagn Interv Radiol*. 2005; 11: 87-89.
- Knox EM, Muamar B, Thompson PJ, Lander A, Chapman S, Kilby MD. The use of high resolution magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of fetal nuchal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26:672-675.
- Rahbar R, Vogel A, Myers LB, Bulich LA, Wilkins-Haug L, Benson CB, Grable IA, Levine D. Fetal Surgery in Otolaryngology. A New Era in the Diagnosis and Management of Fetal Airway Obstruction Because of Advances in Prenatal Imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131: 393-398.
- Suzuki N, Tsuchida Y, Takahashi A, et al. Prenatally diagnosed cystic lymphangioma in infants. *J Pediatr Surg*. 1998; 33: 1599-1604.
- Kathary N, Bulas DI, Newman KD, Schonberg RL. MR imaging of fetal neck masses with airway compromise: utility in delivery planning. *Pediatr Radiol*. 2001; 31: 727-731.
- Hsin Hui Chiu, Wei-Chung Hsu, Jin-Chung Shih, Po-Nien Tsao, Wu-Shiun Hsieh, Hung-Chieh Chou. The EXIT (Ex Utero Intrapartum Treatment) Procedure. *J. Formos Med Assoc*. 2008; 107(9).
- Hirose S, Farmer DL, Lee H, Lerilyn K, Nobuhara, Harrison MR. The Ex Utero Intrapartum Treatment Procedure: Lakin Back at the EXIT.
- Liechty KW, Cromblehome TM, Flake AW, Morgan MA, Kurth CD, Hubbard AM, Adizick NS. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(4): 870-4.
- Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, et al. The EXIT procedure: a experience and outcome in 31 cases. *J Pediatr Surg*. 2002; 37: 418-426.
- Otteson TD, Hackam DJ, Mandell DL. The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure: New challenges. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132: 686-9.
- Fujino A, Moriya Y, Morikawa Y, Hoshino K, Watanabe T, Shimajima N, Kitajima M. A role of cytokines in OK-432 injection therapy for chistic lymphangioma. *J Pediatric Surg*. 2003; 38(12): 1806-9.
- Knipping S, Goetze G, Neumann K, Bloching M. Sclerotherapy of cervical cysts with Picibanil (OK-432). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007; 264(4): 423-7.
- Sichel JY, Udassin R, Gozal D, Koplewitz BX, Dano I, Eliashar R. OK-432 therapy for cervical lymphangioma. *Laryngoscope* 2004; 114(10): 1805-9.
- Hall N, Ade-Ajari N, Brewis C, et al. Intralesional injection of OK 432 effective in the treatment of lymphangioma in children. *Surgery*. 2003; 133: 238-42.
- Luzzato C, Piccolo RL, Leon FF, et al. Further experience with OK 432 for lymphangiomas. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:969-72
- Mikovic Z, Simic R, Egic A, Opincal TS, Koprivsek K, Stanojevic D, Popovac M, Mandic V. Intrauterine treatment of large fetal neck lymphangioma with OK-432. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 26(2): 102-6.
- Hamoir M, Louin-Gaudon I, Roumbaux P, Francois G, Cornu AS, Desuter G, Clapuyt P, Debauche C, Verellen G, Beguin C. Lymphatic malformation of the head and neck: a retrospective review and a support for staging. *Head Neck*. 2001; 23: 326-337.