

Manejo del linfangioma con infiltración de OK-432

J. Rodríguez^{1,3}, F. Cáceres^{1,2}, P. Vargas¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Baca Ortiz. ²SENECYT. ³Universidad Internacional del Ecuador. Postgrado de Cirugía Pediátrica. Quito-Ecuador.

RESUMEN

El manejo del linfangioma utilizando escleroterapia ha demostrado ser una alternativa terapéutica eficaz. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia terapéutica del OK-432 (Picibanil®) en pacientes con linfangioma.

Material y método. El estudio se realizó desde noviembre del 2010 a julio del 2011. Se diagnosticaron 15 pacientes con linfangioma, de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 12 días de vida y los 12 años. A todos los pacientes se les infiltró OK-432. Las variables a estudiar fueron: cirugía previa; localización; tipo de linfangioma; número de infiltraciones efectivas; reducción de la masa valorado como excelente (reducción 100%), bueno (reducción > 50%) y malo (reducción < 50%); presencia de recidiva y complicaciones.

Resultados. El 40% de los pacientes había sido sometido a cirugía previa y el 53,3% se localizó en la región cérvico-facial. El tipo de linfangioma macroquístico estuvo presente en el 40% de la serie, el tipo mixto en el 46,6% y el tipo microquístico en el 13,4%. El número de infiltraciones efectivas fue de 3. En 6 casos (40%) el resultado fue excelente, en 5 casos (33,4%) el resultado fue bueno y en 4 casos (26,6%) el resultado fue malo. Además, existió 1 recidiva (6,6%) y no se presentaron complicaciones.

Conclusión. La infiltración de OK-432 en el linfangioma de tipo macroquístico y mixto es una modalidad terapéutica segura, con resultados satisfactorios y, por lo tanto, puede ser una alternativa válida a la cirugía convencional.

PALABRAS CLAVE: Linfangioma; OK-432; Escleroterapia.

TREATMENT OF LYMPHANGIOMA WITH OK-432 INFILTRATION

ABSTRACT

The management of lymphangioma using sclerotherapy has proven to be an effective therapeutic. Our aim was to evaluate the therapeutic efficacy of OK-432 (Picibanil®) in patients with lymphangioma.

Correspondencia: Dr. Freud Cáceres A. Ph.D. M.D. Avda. 6 de Diciembre y Colón. Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Quito-Ecuador.
E-mail: fcaceres@hsjdbcn.org

Financiamiento: Medicamento Fundación Ogita

Trabajo presentado en el VII Congreso de la Sociedad Ecuatoriana de Cirugía Pediátrica y IX Congreso del Cono Sur de América –CIPESUR– Punta del Este-Uruguay, 2011.

Recibido: Junio 2012

Aceptado: Febrero 2013

Methods. The study was performed from November 2010 to July 2011. Fifteen patients of both genders were diagnosed with lymphangioma, 12 days to 12 years old. All patients were infiltrated with OK-432. The studied variables were: previous surgery, localization, type of lymphangioma, number of effective injections, reduction of mass valued as excellent (100% reduction), good (reduction >50%) and bad (reduction <50%), presence of recurrence and complications.

Results. 40% of patients had prior surgery and 53.3% were located in the cervical-face region. The type of macrocystic lymphangioma was present in 40% of the series, mixed type in 46.6% and microcystic type in 13.4%. The number of effective infiltrations were 3. In 6 cases (40%) the result was excellent in 5 cases (33.4%) the result was good and in 4 cases (26.6%). We had 1 recurrence (6.6%) and we haven't had complications.

Conclusion. Injection of OK-432 in macrocystic lymphangioma and mixed had a safe therapeutic modality with satisfactory results. So it is a valid alternative to conventional surgery.

KEY WORDS: Lymphangioma; OK-432; Sclerotherapy.

INTRODUCCIÓN

El linfangioma clasificado por Mulliken y Young⁽¹⁾ en 1988 como una malformación vascular simple del sistema linfático constituye el 5,6% de todas las lesiones benignas de la infancia^(2,3). Entre el 50 y el 60% debutan al nacimiento y el resto son diagnosticados a partir de los 2 años^(2,3).

Hellman y cols.⁽⁴⁾ en 1992 recomendaron la resección quirúrgica como tratamiento de elección; sin embargo, este tipo de tratamiento comprende una comorbilidad importante, como lesiones nerviosas o vasculares, además de una elevada tasa de recurrencia⁽⁴⁾.

El manejo del linfangioma infiltrando sustancias esclerosantes (tetradecilsulfato sódico, etanol, ethiblock, bleomicina, OK-432) ha demostrado ser una alternativa terapéutica desarrollada por varios grupos con buenos resultados⁽⁵⁻⁷⁾. En 1987 el OK-432 (Picibanil® Chugai Pharmaceutical) fue introducido por Ogita y cols.^(5,8) para el manejo de casos irresecables de linfangioma, demostrando excelentes resultados. Este producto está compuesto por un liofilizado de baja virulencia,

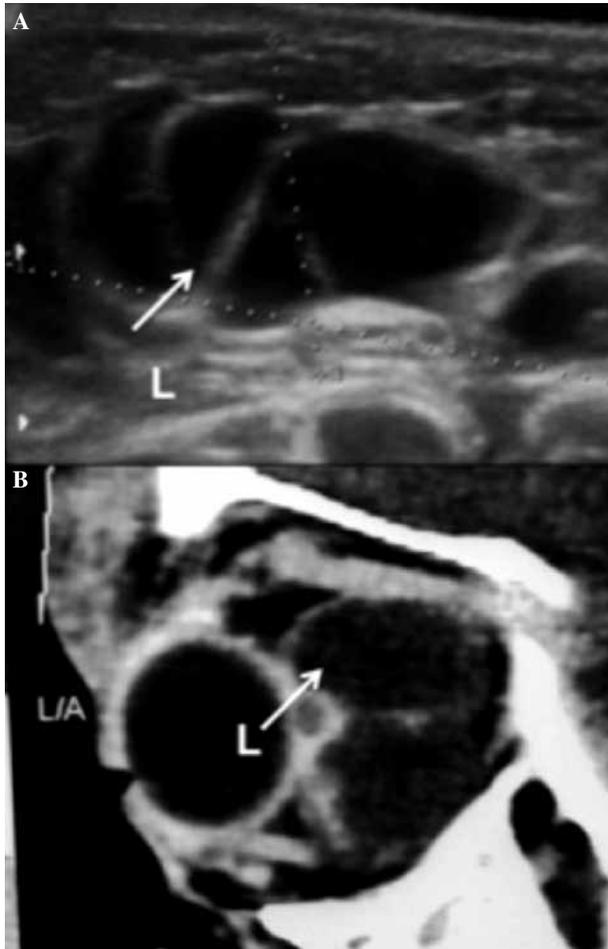


Figura 1. Estudios de imagen. Ecografía que observa linfangioma (L) tabicado y en la tomografía se aprecia un linfangioma (L) retroocular.

sustraído del *Streptococcus pyogenes* del grupo A de origen humano, incubado en penicilina G y con una incapacidad de producir estreptolisina "S"^(5,8). Nuestro objetivo es evaluar los resultados de este tratamiento esclerosante en pacientes con linfangioma, tratados en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio prospectivo realizado entre noviembre del 2010 y julio del 2011 en el que se diagnosticó a 15 pacientes de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 12 días de vida y los 12 años; a todos los pacientes se le realizó una ecografía y una tomografía computarizada (Fig. 1) y en dos pacientes fue necesario completar el estudio con una resonancia magnética. Las variables a estudiar fueron: cirugía previa; localización del linfangioma; tipo de linfangioma; número de infiltraciones efectivas; reducción de la masa valorada como excelente (reducción 100%), bueno (reducción >50%) y malo (reducción <50%); presencia de recidiva y complicaciones.

El OK-432 se obtuvo a través de una donación de la Fundación Ogita de Japón, previa autorización de la Dirección



Figura 2. Infiltración en tres puntos del linfangioma.

Nacional de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Protocolo de aplicación del OK-432

Previa autorización del Comité de Investigación y Bioética del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, a todos los pacientes se le informó de las ventajas y efectos adversos de este tratamiento a través de un consentimiento. Para este procedimiento fue necesario el uso de anestesia general inhalatoria para proceder a infiltrar OK-432 en tres puntos de la lesión, previa aspiración del contenido linfático según la técnica descrita por Ogita^(5,9) (Fig. 2).

La dosis máxima de OK-432 fue de 0,2 mg disueltos en 20 ml de suero fisiológico, administrados en intervalos de 8 a 10 semanas hasta conseguir una reducción de la masa. Los resultados fueron expresados en números absolutos, porcentaje y mediana (rangos).

RESULTADOS

El 40% de los casos de nuestra serie tuvo cirugía previa, el 53,3% de los linfangiomas fue de localización cérvico facial y el resto se ubicó en tórax, abdomen, pelvis y extremidades. El tipo de linfangioma macroquistico se presentó en 6 casos (40%), el mixto en 7 casos (46,6%) y el microquistico en 2 casos (13,4%). El número de infiltraciones efectivas que logró un adecuado resultado cosmético fue de 3 [1-3] (Tabla I).

En 6 casos (40%) el resultado fue excelente (Fig. 3), en 5 casos (33,4%) el resultado fue bueno y en 4 casos (26,6%) el resultado fue malo, asociado a cirugía previa y tipo microquistico (Tabla I).

Tabla 1. Datos epidemiológicos, de imagen, localización, antecedente quirúrgico, tipo y resultados.

Caso	Sexo	Edad (años)	Estudios de imagen	Lugar	Cirugía previa	Tipo	Nº infiltración	Resultado	Recidiva
1	F	1,8	ECO-TAC	C	Sí	Mixto	3	Malo	No
2	F	1,6	ECO-TAC	C-L	No	Mixto	3	Bueno*	Sí
3	F	3	ECO-TAC	C	No	Macro	3	Excelente	No
4	F	5	ECO-TAC	F-C	Sí	Mixto	2	Bueno	No
5	M	12 días	ECO-TAC	AX	No	Macro	3	Excelente	No
6	F	0,7	ECO-TAC-RM	A-P-E	No	Mixto	2	Malo	No
7	M	6	ECO-TAC-RM	P	Sí	Macro	3	Excelente	No
8	M	2	ECO-TAC	C	No	Mixto	2	Bueno	No
9	M	5	ECO-TAC	E	Sí	Micro	1	Malo	No
10	F	4	ECO-TAC	C	No	Macro	3	Excelente	No
11	F	10	ECO-TAC	F	No	Macro	2	Excelente	No
12	F	1,5	ECO-TAC	C	No	Macro	1	Excelente	No
13	M	2	ECO-TAC	O	Sí	Mixto	3	Bueno	No
14	F	0,6	ECO-TAC	C	No	Micro	1	Malo	No
15	M	3	ECO-TAC	E	Sí	Mixto	2	Bueno	No

*Terapia láser. O: ocular; C: cervical; T: tórax; A: abdominal; P: pélvico; AX: axilar; L: lingual; M: masculino; F: femenino.



Figura 3. Resultado de infiltración (OK-432) y control al año del procedimiento.

Nuestra serie tuvo una recidiva (tipo mixto) posterior a las tres infiltraciones, que se resolvió con terapia láser (zona lingual).

Todos los pacientes presentaron aumento de la masa, eritema y leve dolor en la zona de infiltración, que desapareció completamente entre los 2 y 5 días tras la punción.

DISCUSIÓN

El tratamiento del linfangioma es aún un desafío que ha llevado a buscar diferentes alternativas terapéuticas respecto a la cirugía convencional por los pobres resultados cosméticos, recidivas, morbilidad asociada y múltiples intervenciones⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En 1987, Ogita y cols. publicaron nueve casos de linfangioma tratados con OK-432, ocho de los cuales presentaron una reducción total del mismo⁽⁶⁾. Más tarde, en 1994, este mismo grupo de investigadores incrementó el número de pacientes a 46, divididos en 22 de 24 lesiones quísticas y 9 de 22 lesiones cavernomatosas con excelentes resultados respectivamente⁽⁹⁾ igualando sus resultados a los conseguidos por la bleomicina, sin el riesgo potencial de desarrollar fibrosis pulmonar⁽¹³⁾. Estudios más recientes del Ohta y cols., con 148 casos, observaron que tras la administración de OK-432 el resultado fue excelente en el 80% (119 casos)⁽¹⁴⁾.

Este producto actúa sobre la malformación congénita a través de una cascada de agentes antitumorales secretados por neutrófilos, macrófagos, linfocitos *natural killer* (CD56+) y células T (CD3+), que activan el sistema inmune ocasionando un incremento de la permeabilidad endotelial, del drenaje y del flujo linfático, dando como resultado la reducción de la

lesión por efecto de la contracción de los espacios quísticos^(6,15,16).

La eficacia del tratamiento en nuestra serie dependió de dos condicionantes: la cirugía previa⁽¹⁷⁾ y el tipo de linfangioma⁽⁹⁾. De las observaciones realizadas por Laranne y Ogita se demostró que existe una elevada eficacia en lesiones macroquísticas y mixtas^(5,9), mientras que en lesiones microquísticas los resultados se limitaron a una reducción parcial, siendo necesaria una resección quirúrgica complementaria^(9,18). En nuestra serie, 2 pacientes con lesión microquística fueron objeto de tres y una infiltración, respectivamente, a la espera de su evolución. Mitsukawa y Satoh proponen que la combinación de técnicas quirúrgicas como la liposucción (ruptura de la pared del quiste), seguida de la administración de OK-432 potencian la eficacia de la escleroterapia tanto en lesiones macro y microquísticas⁽¹⁹⁾. En una revisión amplia de la literatura acerca de lesiones microquísticas, Poldevaart y cols. concluyeron que el 27 y el 33% de estas lesiones presentaron un excelente y buen resultado, respectivamente, seguido del 40% con un pobre resultado⁽²⁰⁾.

Por lo tanto, recomendamos evaluar la evolución de la lesión con un registro fotográfico (observar tamaño) y con un estudio ecográfico cada 2 meses para identificar quistes menores de 5 mm, con la finalidad de ajustar el tiempo y el número de infiltraciones.

Debemos mencionar que existen casos de muy difícil manejo y algunos autores^(10,19-22) indican otras opciones terapéuticas como la terapia láser o liposucción; en nuestra serie se combinó el uso de OK-432 con láser, consiguiendo un buen resultado cosmético (caso 2). Es así que Zhou y cols.⁽²²⁾ aconsejan trabajar en protocolos individuales enfocados en el paciente, la tecnología y la experiencia del equipo médico.

CONCLUSIÓN

Consideramos que el OK-432 es el tratamiento de elección en pacientes con linfangioma macroquístico y mixto. Para el tipo microquístico se debe combinar con cirugía. El número de infiltraciones eficaces fue de 3. El tratamiento esclerosante demostró tener nula morbilidad asociada; por lo tanto, lo consideramos un medicamento eficaz y seguro.

BIBLIOGRAFÍA

- Mulliken JB. Vascular malformations of the head and neck. Mulliken JB, Young AE, eds. Vascular birthmarks: Hemangiomas and vascular malformations. Philadelphia: WB Saunders; 1988.
- Levine C. Primary disorders of the lymphatic vessels: a unified concept. *J Pediatr Surg.* 1989; 24(3): 233-40.
- Fonkalsrud EW. Disorders of the lymphatic system. In: Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, et al, eds. *Pediatric surgery.* 4th ed. Chicago, Ill: Year Book Medical; 1986. p. 1506-7.
- Hellmann JR, Myer CM 3rd, Prenger EC. Therapeutic alternatives in the treatment of life-threatening vasoformative tumors. *Am Otolaryngol.* 1992; 13(1): 48-53.
- Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R, Rautianen M, Araksinen M. OK-432 (Picibanil) therapy for lymphangiomas in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002; 259(5): 274-8.
- Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg.* 1987; 74(8): 690-1.
- Zavala B, Maira E, Montes C, Zúñiga R, Navarrete H, Ogita S. Linfangiomas cérico faciales pediátricos tratamiento con OK-432. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2001; 61: 37-42 [formato electrónico] Disponible en: http://www.sochiorl.cl/uploads/61-01_06.pdf.
- Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1991; 26(3): 263-70.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432. Therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Ped Surg.* 1994; 29(6): 784-5.
- Sanger C, Wong L, Wood J, David LR, Argenta LC. Giant facial lymphangioma. *J Craniofac Surg.* 2011; 22(4): 1271-4.
- Riechelmann H, Muehlhays G, Keck T, Mattfeldt T, Rettinger G. Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125(6): 643-8.
- Lille ST, Rand RP, Tapper D. The surgical management of giant cervicofacial lymphatic malformations. *J Ped Surg.* 1996; 31(12): 1648-50.
- Yetiser S, Karaman K. Treatment of lymphangioma of the face with intralesional bleomycin: case discussion and literature review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2011; 10(2): 152-4.
- Ohta N, Fukase S, Suzuki Y, Ishida A, Aoyagi M. Treatments of various otolaryngological cystic diseases by OK-432: its indications and limitations. *Laryngoscope.* 2010; 120(11): 2193-6.
- Ryoma Y, Moriya Y, Okamoto M, Kanaya I, Saito M, Sato M: Biological effect of OK-432 (Picibanil) and possible application to dendritic cell therapy. *Anticancer Res.* 2004; 24(5C): 3295-301.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? *J Pediatr Surg.* 1996; 31(4): 477-80.
- Okoro PE, Anyaeze CM, Ngaikedi C. Recurrent lymphangioma: What are the treatment options? *Afr J Paediatr Surg.* 2009; 6(1): 44-6.
- Luzzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child.* 2000; 82(4): 316-8.
- Mitsukawa N, Satoh K. New treatment for cystic lymphangiomas of the face and neck: cyst wall rupture and cyst aspiration combined with sclerotherapy. *J Craniofac Surg.* 2012; 23(4): 1117-9.
- Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. *J Craniofac Surg.* 2009; 20(4): 1159-62.
- Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Werner JA. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. *Head Neck.* 2011; 33(11): 1649-55.
- Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Luo QF, Fan XD, Su LX, Wang YA, Qin ZP. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol.* 2011; 47(12): 1105-9.