

# Tratamiento de las malformaciones linfáticas mediante esclerosis con OK-432. Nuestra experiencia

S. Fuentes, D. Delgado\*\*, E. Martí\*\*, M.C. Gallego\*, R. Tejedor, C. Moreno, A. Gómez

*Servicio de Cirugía Pediátrica. \*Servicio de Radiología Pediátrica, \*\*Sección Cirugía Plástica.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

## RESUMEN

**Introducción.** Las malformaciones linfáticas se han tratado clásicamente mediante exéresis quirúrgica. En los últimos años se ha extendido el tratamiento mediante esclerosis con diferentes sustancias, entre las que destaca el OK-432. El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia con este tratamiento.

**Material y Métodos.** Revisión de los pacientes con diagnóstico de malformación linfática, tratados mediante esclerosis con OK-432 en nuestro centro. Los procedimientos se realizaron bajo anestesia general mediante control ecográfico y quistografía previa por parte del radiólogo intervencionista pediátrico y un cirujano de la sección.

**Resultados.** 15 pacientes han sido tratados. En total se han realizado 36 procedimientos, 2,4 infiltraciones de media por paciente con una cantidad media de 1,5 miligramos (mg) de preparado diluido inyectado en cada una. Los resultados han sido satisfactorios en el 73% de los casos. Se han recogido 2 casos de complicaciones, siendo una de ellas fiebre, que requirió ingreso hospitalario y la otra, sangrado autolimitado en el punto de punción. Los casos de malformación microquística requieren un mayor número de infiltraciones y presentan peor respuesta.

**Conclusión.** La esclerosis con OK-432 ofrece una alta tasa de resultados satisfactorios con un mínimo porcentaje de complicaciones, por lo que hoy en día se consideran opción de primera línea en el tratamiento de la malformación linfática fundamentalmente macroquística.

**PALABRAS CLAVE:** Malformación linfática; Escleroterapia; OK-432.

## TREATMENT OF LYMPHATIC MALFORMATIONS WITH OK-432 SCLEROSIS. OUR EXPERIENCE

### ABSTRACT

**Introduction.** The elective treatment of lymphatic malformations has always been surgical resection. However sclerotherapy with a variety of substances is being used as an alternative to surgery specially in the last years. The aim of this essay is to present our results using sclerosis with OK-432.

**Materials and methods.** We have reviewed all patients affected by lymphatic malformation that have been treated by sclerosis with

OK-432. Each procedure was performed under general anesthesia by a radiologist and a pediatric surgeon.

**Results.** Fifteen patients have been treated. On the whole, 36 procedures have been performed, with a mean of 2.4 for each patient. The mean amount of OK-432 injected was 1.5 milligrams (mg) in each procedure. 73% of the patients showed nearly complete or complete response. There were two complications; one of them was a limited bleeding and the other one, a case of high fever resolved by antipyretics and antibiotics. Microcystic or mixed malformations required a higher number of procedures and presented poorer response.

**Conclusion.** Sclerotherapy with OK-432 is an effective and safe treatment for lymphatic malformation specially the macrocystic ones, therefore it should be considered as first line therapeutic option.

**KEY WORDS:** Lymphatic malformation; Sclerotherapy; OK-432.

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones linfáticas, antes conocidas como linfangiomas o higromas quísticos, constituyen la malformación vascular más frecuente<sup>(1)</sup>.

Su morfología es muy diversa, desde vasos linfáticos aberrantes dilatados hasta formas compuestas por quistes múltiples llenos de linfa de diverso tamaño<sup>(2)</sup>. Existen varias clasificaciones, entre las cuales la más aceptada en la actualidad diferencia las malformaciones puras en macroquísticas, en las que existen quistes de al menos 2 cm, microquísticas y mixtas, haciendo mención aparte de las malformaciones mixtas linfovenosas, capilares y arteriales<sup>(3,4)</sup>.

La localización más frecuente es la cérvico-facial y aparecen al nacimiento en un 50% y antes de los dos años se han manifestado más del 90%<sup>(5)</sup>.

El diagnóstico se basa en la clínica y estudios de imagen fundamentalmente ecografía y en caso de dudas o masas complejas con afectación de estructuras adyacentes, resonancia magnética nuclear (RM)<sup>(6)</sup>.

El tratamiento clásico de elección ha sido la cirugía con buenos resultados en las series publicadas si se consigue reseca toda la malformación<sup>(7)</sup>. No obstante, la cirugía no está

exenta de complicaciones, fundamentalmente cuando no es posible la exéresis completa, como infección o linforrea persistente, y en muchos casos la afectación de estructuras adyacentes cráneo-cervicales hacen la cirugía altamente compleja y mutilante<sup>(8)</sup>.

En los últimos años, la esclerosis con distintas sustancias se ha llevado a cabo con resultados dispares en las distintas series publicadas<sup>(9,10)</sup>.

El OK-432 o Picibanil es un liofilizado de cepas de estreptococo piogenes de baja virulencia junto con bencil penicilina que, inyectado en los quistes linfáticos, genera una reacción inflamatoria, aún no completamente descrita, capaz de obliterar las paredes del mismo<sup>(11,12)</sup>. Se lleva utilizando desde 1987 con resultados prometedores y escasos efectos secundarios<sup>(13-15)</sup>.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra serie de casos de malformación linfática tratados con OK-432 en los últimos 3 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los pacientes diagnosticados de malformación linfática en nuestro centro, que fueron sometidos a tratamiento mediante infiltraciones con OK-432 en los últimos 3 años. Se recogieron datos de edad, sexo, edad al diagnóstico, prueba de imagen realizada, características de la malformación, tamaño, carácter macro o microquístico o complejo y del tratamiento, número de infiltraciones, cantidad infiltrada en cada procedimiento, complicaciones y resultados. Los resultados se clasificaron en: remisión completa si no quedó evidencia clínica ni radiológica de la lesión; satisfactorios, si persistió mínima evidencia de la lesión no subsidiaria de ulteriores tratamientos; incompleto, si persiste la lesión pero ha disminuido, a la espera de nuevas infiltraciones; y no respuesta, si la lesión permaneció igual y se optó por cesar las infiltraciones. Se recogió información, asimismo, sobre otros tratamientos aplicados previos al OK-432.

Los procedimientos se realizaron en la sala de radiología intervencionista por parte del radiólogo intervencionista pediátrico ayudado por el cirujano pediátrico. Se realizó anestesia general, previa firma de consentimiento informado y consulta preanestésica. En cada uno de ellos se realiza ecografía inicial y punción de los quistes bajo control ecográfico, obteniendo material para análisis citológico y bioquímico. Posteriormente, se inyecta contraste y se obtienen imágenes de la quistografía que permiten estudiar la distribución de la lesión y confirmar la comunicación de las distintas cámaras. En este momento se procede al aspirado de todo el material y a la infiltración de una cantidad similar de OK-432 diluido en suero salino fisiológico con una concentración final de 0,02 mg/ml. En los casos de lesiones microquísticas se realiza un infiltrado en sábana en la zona. Tras la recuperación de la anestesia, los pacientes permanecen ingresados en hospital de día y en caso de afectación cervical permanecen 24

**Tabla I Localización.**

Localización	nº	%
Cervico facial	8	53,3%
Compleja	3	20%
Tronco	4	26,7%

horas para monitorizar la aparición de complicaciones inmediatas reservando cama en unidad de cuidados intensivos.

## RESULTADOS

En los últimos tres años, 15 pacientes han sido sometidos a infiltraciones de OK-432 por malformación linfática en nuestro centro. En cuanto a sus características, se trata de 6 niñas y 9 varones. La malformación estaba presente al diagnóstico en 5 de ellos y a los dos años estaban diagnosticados el 66,7% de los casos tratados.

La prueba inicial realizada fue una ecografía en todos los casos y precisaron completar el estudio mediante resonancia magnética nuclear seis de ellos.

Un 73,3% del total eran malformaciones macroquísticas, y 26,6% microquísticas. Tres de los casos presentan malformaciones complejas que abarcan varias áreas corporales; de ellos, dos presentan hiperostosis mandibular y un tercero infiltración osteolítica en húmero izquierdo por la malformación (Síndrome de Gorham-Stout)<sup>(15,16)</sup>.

El diámetro medio, excluyendo las tres malformaciones complejas, fue de 3,54 cm.

En cuanto a la localización, la mayoría se encontraban en región cérvico facial, 8 casos de manera exclusiva, junto con los tres de afectación compleja (Tabla I).

Siete pacientes habían recibido tratamientos previos sin resultados satisfactorios. En uno de ellos con malformación compleja cérvico-facial se realizó exéresis parcial de la masa en el momento de la realización de la traqueostomía en periodo neonatal en otro centro. Otros dos casos habían sido sometidos también a exéresis parcial. En cuatro casos se habían realizado infiltraciones previas con Ethibloc sin resultados positivos.

Se realizaron un total de 36 procedimientos, entre 1 y 5 en cada paciente con una media de 2,4 intervenciones en cada caso y un tiempo medio entre cada uno de 4,17 semanas.

La cantidad media de OK-432 infiltrada en cada procedimiento fue de 1,5 mg diluido con una concentración final de 0,02 mg/ml.

La aparición de febrícula y moderada inflamación en las primeras horas se consideró normal. Un caso presentó fiebre alta mantenida que precisó ingreso y antibioterapia intravenosa y otro caso presentó sangrado autolimitado en el seno de la malformación que se exteriorizó por el punto de punción y por vesículas en la mucosa oral. No se registraron otras complicaciones.

**Tabla II Resultados.**

Resultados	n°	%
Satisfactorio	11	73,3%
Incompleto	3	20%
No respuesta	1	6,7%

Los resultados fueron satisfactorios en 11 casos, el 73,3%, en 3 de ellos no quedó evidencia clínica ni radiológica de la lesión y en los 8 casos restantes hubo persistencia de mínima lesión evidenciada por estudios radiológicos que no precisó ulteriores tratamientos. Tres casos se encuentran a la espera de nuevas infiltraciones con respuesta parcial y solo un caso no presentó respuesta alguna, por lo que se realizó exéresis de la lesión (Tabla II).

## DISCUSIÓN

Los datos estadísticos referentes a las características de los pacientes que fueron tratados mediante este procedimiento son consistentes con la literatura. Al igual que en las series publicadas previamente, no existe gran diferencia en cuanto a la distribución por sexos y la mayoría de las malformaciones están presentes al nacimiento o se manifiestan en los dos primeros años de vida. La localización más frecuente es la cérvico-facial y el tipo de malformación más común es la macroquística<sup>(1,2)</sup>.

La aplicación de la sustancia tras punción guiada con ecografía y quistografía previa permite tener un mayor control de la extensión de la malformación y la realización de punciones múltiples en caso de detectar cavidades no comunicadas con las ya localizadas. En la infiltración en sábana en las malformaciones microquísticas, el control ecográfico permite localizar estructuras adyacentes y evitar iatrogenia durante la punción.

La mayoría de los pacientes presentaron resultados satisfactorios en nuestra serie, el 73,3%. En un 60% del total bastaron entre uno y dos procedimientos para alcanzarlos. Estos casos son, en su mayoría, malformaciones macroquísticas, ya previamente descritas por varios autores como las más favorables para la aplicación de este tratamiento<sup>(18-21)</sup>.

Los casos de respuesta parcial corresponden con los pacientes con malformaciones microquísticas complejas con grave afectación de estructuras adyacentes. Asimismo, estos son los pacientes en general que han requerido un mayor número de procedimientos. Una paciente con malformación microquística supraciliar, no obstante, presentó respuesta satisfactoria y los restantes han presentado algún tipo de mejoría excepto uno. Los tratamientos previos, tanto exéresis parciales como esclerosis con otras sustancias, no dificultaron la aplicación de OK-432 y, en el caso de no respuesta que se sometió a exéresis, la cirugía no se vio dificultada por el antecedente del tratamiento.

En cuanto a las reacciones adversas, como hemos reflejado, tan solo un paciente presentó fiebre alta mantenida que requirió ingreso cediendo tras dos días de tratamiento antibiótico y antipirético. Ocurrió tras el segundo procedimiento y la malformación evolucionó a la desaparición completa tras este episodio. El caso de sangrado en el punto de punción fue autolimitado, precisando únicamente de medidas locales para su resolución.

Esta es la sexta serie de malformaciones linfáticas tratadas mediante OK-432 más amplia publicada hasta la fecha y nuestros resultados coinciden con la literatura actual<sup>(10,20-23)</sup>. A la vista de la tasa de respuesta satisfactoria, fundamentalmente en malformaciones macroquísticas y la baja tasa de complicaciones, este procedimiento se convierte en nuestra experiencia en una primera opción terapéutica como alternativa a la cirugía.

Asimismo, recomendamos la realización de los procedimientos bajo control radiológico directo por la seguridad que aporta y por el control que se tiene sobre la extensión y localización exacta de la malformación.

El abordaje de la malformación microquística extensa continúa siendo un reto terapéutico. Nuevos estudios o el desarrollo de modelos experimentales serían de utilidad para investigar sobre su tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Emery PJ, Bailey CM, Evans JN. Cystic hygroma of the head and neck. A review of 37 cases. *J Laryngol Otol.* 1984; 98: 613-9.
2. Zadvinskis DP, Benson MT, Kerr HH, et al. Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: Embryology and pathogenesis. *Radiographics.* 1992; 12: 1175.
3. Smith RJ, Burke DK, Sato Y, et al. OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122: 1195-1199.
4. De Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121: 577-582.
5. Gallagher PG, Mahoney MJ, Gosche JR. Cystic hygroma in the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* 1999; 23: 341-356.
6. Legiehn GM, Heran MK. Classification, diagnosis, and interventional radiologic management of vascular malformations. *Orthop Clin North Am.* 2006; 37(3): 435-74.
7. Bloom DC, Perkins JA, Manning SC. Management of lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 12(6): 500-4.
8. Riechelmann H, Muehlhaff G, Keck T, et al. Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125: 643-648.
9. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(4): 418-24.
10. Kim KH, Sung MW, Roh JL, et al. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131(3): 307-16.

11. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al. OK-432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 477.
12. Tsuchihashi Y, Ogita S. Histopathological study of the effect of OK-432 on lymphangioma of an infant. *J Kyoto Pref Univ Med.* 1993; 102: 1055.
13. Ogita S, Tsuto T, Tokiawa K, et al. Intracystic injection of OK-432: A new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg.* 1987; 74: 690.
14. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, et al. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1991; 26: 263.
15. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 784.
16. Bruch-Gerharz D, Gerharz CD, Stege H, Krutmann J, Pohl M, Koester R, Ruzicka T. Cutaneous lymphatic malformations in disappearing bone (Gorham-Stout) disease: a novel clue to the pathogenesis of a rare syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(2 Suppl): S21-5.
17. Radhakrishnan K, Rockson SG. Gorham's disease: an osseous disease of lymphangiogenesis? *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131: 203-5.
18. Sichel JY, Udassin R, Gozal D, et al. OK-432 therapy for cervicallymphangioma. *Laryngoscope.* 2004; 114(10): 1805-9.
19. Rautio R, Saarinen J, Laranne J, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2003; 26(1): 31-6.
20. Claesson G, Kuylenskierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 65(1): 1-6.
21. Sung MW, Lee DW, Kim DY, et al. Sclerotherapy with Picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck. *Laryngoscope.* 2001; 111(8): 1430-3.
22. Luzzatto C, Lo Piccolo R, Fascetti Leon F, et al. Further experience with OK-432 for lymphangiomas. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21(12): 969-72.
23. Giguere CM, Bauman NM, Smith RJ. New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111(12 Pt 1): 1066-75.