

Malformaciones linfáticas: tratamiento percutáneo con bleomicina

Lymphatic malformations: percutaneous treatment with bleomycin

Dr. José Luis Cuervo^a, Dr. Eduardo Galli^b, Dr. Guillermo Eisele^b, Dra. Erica Johannes^b, Dr. Alejandro Fainboim^c, Dra. Silvia Tonini^c, Dr. Walter Joaquin^c, Dra. Bettina Viola^c y Dr. Miguel Nazar^d

RESUMEN

Las malformaciones linfáticas son anomalías del desarrollo del sistema linfático que tienden a sufrir complicaciones en su evolución. En la última década, la terapia con agentes esclerosantes ha ido ganando popularidad sobre la cirugía, por su eficacia, sus menores complicaciones y sus excelentes resultados estéticos.

Presentamos una serie de 24 pacientes tratados mediante escleroterapia percutánea con bleomicina. Los resultados fueron excelentes (reducción de volumen $\geq 95\%$ y asintomáticos) en 12 pacientes, buenos (reducción de volumen entre 50% y 95% y asintomáticos) en 5 pacientes, regulares (reducción de volumen $< 50\%$ y asintomáticos) en 4 pacientes, y malos (sin cambios de volumen respecto al inicio o sin desaparición de síntomas iniciales) en 3 pacientes. Estos resultados estuvieron directamente relacionados con el tipo de malformación. Las complicaciones observadas fueron de escasa relevancia clínica.

La escleroterapia con bleomicina es un método eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con malformación linfática unicística o macroquística. Su indicación también podría extenderse a pacientes con malformación linfática microquística o cavernosa que serán sometidos a cirugía, para obtener una reducción de su tamaño y menor linforragia postoperatoria, y a pacientes postquirúrgicos sintomáticos, en quienes no fue posible la resección total de la malformación.

Palabras clave: malformación linfática, escleroterapia percutánea, linfangioma, malformación vascular.

SUMMARY

Lymphatic malformations are developmental abnormalities of the lymphatic system, which tend to complicate during their evolution. In the last decade, therapy with sclerosing agents has gained popularity over surgery due to its effectiveness, fewer complications, and excellent cosmetic results.

We present a series of 24 patients treated with percutaneous bleomycin injection. Results were excellent (volume reduction $\geq 95\%$, without symptoms) in 12 patients, good (volume reduction between 50% and 95%, without symptoms) in 5 patients, fair (volume reduction $< 50\%$, without symptoms) in 4 patients, and poor (no change in volume from baseline and persistence of symptoms) in 3 patients. These results were directly related to the type of lymphatic malformation. The complications found had little clinical relevance. Sclerotherapy with bleomycin is an effective and safe treatment for patients with unicystic or mac-

rocystic lymphatic malformations. It could also be used in patients with microcystic or cavernous lymphatic malformation undergoing surgery to reduce both the malformation size and postoperative lymphorrhea, and in postoperative symptomatic patients whose malformation could not be totally resected.

Key words: lymphatic malformation, percutaneous sclerotherapy, lymphangioma, vascular malformation.

doi:10.5546/aap.2011.417

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones linfáticas (ML) son anomalías del desarrollo normal del sistema linfático y representan una de las formas más frecuentes de malformación vascular.¹

Existen publicaciones que sugieren una conducta expectante para las ML asintomáticas,² pero la mayoría de los autores concuerda en que se requiere algún tipo de tratamiento, ya que en su evolución pueden aumentar de tamaño y comprimir órganos vecinos, producir deformaciones óseas o cosméticas, o sufrir infección o sangrado en su interior.³⁻⁹

Tradicionalmente, la exéresis quirúrgica era considerada la terapia de elección para estas malformaciones,^{5,10-12} pero su popularidad ha ido menguando con el tiempo, pues no está exenta de complicaciones, es frecuente la recurrencia de la lesión (10-53%) e, incluso, existe una mortalidad de 2-6%.³

Más recientemente, dos agentes esclerosantes, la bleomicina¹³ y el OK-432,¹⁴ han ganado popularidad mundial en el tratamiento de estas lesiones, debido a su elevada eficacia terapéutica y mínimos efectos adversos.

El objetivo del presente trabajo retrospectivo es mostrar nuestra experiencia en una serie consecutiva de niños con ML tratados con bleomicina.

- Servicio de Cirugía.
- Servicio de Hemodinamia.
- Hospital de día polivalente. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.
- Diagnóstico por imágenes, Centro Diagnóstico Maipú, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. José Luis Cuervo
joseluis.cuervo@gmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-6-11
Aceptado: 12-8-11

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre junio de 2005 y julio de 2010, 24 pacientes (13 mujeres) con diagnóstico de ML fueron evaluados y tratados por el grupo de anomalías vasculares en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Dieciocho pacientes (70%) eran vírgenes de todo tratamiento y 6 habían sido previamente tratados, 4 con cirugía y 2 con escleroterapia.

Para la nomenclatura, las ML fueron clasificadas en 4 grupos, de acuerdo a su morfología en los estudios por imágenes:

- a. Lesión quística única.
- b. Lesión macroquística: más de un quiste y menos de 5, con un diámetro mínimo en cada quiste de 1 cm.
- c. Lesión microquística: menos de 5 quistes con un diámetro máximo en cada quiste de 1 cm, o más de 5 quistes.
- d. Lesión cavernosa: múltiples quistes sin límite en número y tamaño, pero con presencia de elementos sólidos con canales linfáticos microscópicos.

El diagnóstico de ML se efectuó por examen clínico complementado con estudios por imágenes: ecografía, eco-Doppler, tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN).

El procedimiento de esclerosis percutánea se realizó bajo anestesia general, con control ecográfico y radioscópico; para la infiltración se utilizó bleomicina ampolla de 15 mg (15 mg de polvo que se diluyen en 12 ml de solución salina y 3 ml de algún agente de contraste hidrosoluble), a una dosis de 1 mg/kg de bleomicina por aplicación (1 ml de la suspensión= 1 mg de bleomicina).

Con la superficie corporal a tratar expuesta, se realizó antisepsia con solución de iodopovidona y se limitó el sitio a punzar con campos estériles. En las ML visibles, se expuso la tumoración a máxima presión comprimiendo entre los dedos y, bajo control ecográfico y radioscópico, se punzó la cavidad quística con aguja 21G; se evacuó todo su contenido y se inyectó la solución de bleomicina. En los casos con más de una cavidad quística, se reiteró el mismo procedimiento, sin exceder de 1 mg/kg en niños pequeños o de 15 mg en niños mayores, como dosis máxima de bleomicina para cada aplicación, independientemente del volumen aspirado o del peso del paciente. La inyección fue seguida de compresión por diez minutos y posterior curación compresiva.

En las ML cavernosas, como no existe conte-

nido para aspirar, se inyectó la solución en plena masa tumoral.

Los pacientes fueron evaluados luego de cada sesión de escleroterapia y la prosecución o no del tratamiento se definió en base a la respuesta, mediante interrogatorio, examen físico y diagnóstico por imágenes.

El intervalo mínimo entre aplicaciones fue de 4 semanas.

Los criterios para evaluar la respuesta al tratamiento fueron la persistencia o no de síntomas previos mediante interrogatorio, y el tamaño y las características de la malformación mediante examen físico y diagnóstico por imágenes (ecografía y, eventualmente, RMN); y los resultados fueron catalogados como excelentes, buenos, regulares o malos:

- a. Excelente: reducción de la ML \geq al 95% en volumen y asintomático.
- b. Bueno o satisfactorio: reducción de la ML entre 50% y 95% y asintomático.
- c. Regular: reducción de la ML $<$ al 50% y asintomático.
- d. Malo: sin cambios de volumen respecto al inicio o sintomático.

El período de seguimiento osciló entre los 6 meses y los 4 años (media: 18 meses).

RESULTADOS

Las lesiones se localizaron en cabeza y cuello (66,6%), tórax y extremidades (20,82%), cabeza, cuello y tórax (4,16%), abdomen y extremidades (4,16%) y en forma difusa (4,16%).

En 9 pacientes, la lesión estaba presente al momento del nacimiento (37,5%); en 7, apareció durante el primer año de vida (29,16%) y, en 3, antes de los 2 años de vida (12,5%) (intervalo de aparición: 0-9 años).

Dos pacientes (8,33%) presentaban lesión quística única, 7 (29,1%) ML macroquísticas, 4 (16,66%) ML microquísticas y 11 (45,83%) ML cavernosas.

Los 24 pacientes consultaron por tumoración y 10 presentaban dolor asociado (7 por sangrado intraquístico y 3 por infección).

Seis pacientes (25%) iniciaron tratamiento antes del año de vida, 3 (12,5%) entre 1 y 2 años, 8 (33%) entre los 2 y 5 años, y 7 (29%) luego de los 5 años.

Se realizaron un total de 37 procedimientos (un solo procedimiento en 15 pacientes, 2 en 5 pacientes y 3 en 4 pacientes).

Las complicaciones observadas fueron hiperpigmentación (4 pacientes), sangrado intraquístico

co (2 pacientes), eritema (1 paciente) y leucopenia de 24 h (1 paciente recién nacido). Todas estas complicaciones solo requirieron observación.

Durante un período de seguimiento de 6 me-

ses a 4 años, los resultados fueron excelentes en 12 pacientes (50%), buenos en 5 pacientes (21%), regulares en 4 pacientes (17%) y malos en 3 pacientes (12%) (Tabla 1) (Fotografías 1-5).

TABLA 1. Variante de malformación linfática y respuesta al tratamiento

Variante de malformación linfática	Casos	Respuesta al tratamiento			
		Excelente	Buena	Regular	Mala
Lesión quística única	2	2	-	-	-
Macroquística	7	5	2	-	-
Microquística	4	2	1	1	-
Cavernosa	11	3	2	3	3

FIGURA 1. Malformación linfática microquística en región parotídea y submandibular derecha: **A** y **B**, antes de dos sesiones de escleroterapia con bleomicina y después de ellas, respectivamente.



FIGURA 2. Malformación linfática microquística en lengua: **A** y **B**, antes de dos sesiones de escleroterapia con bleomicina y después de ellas, respectivamente.

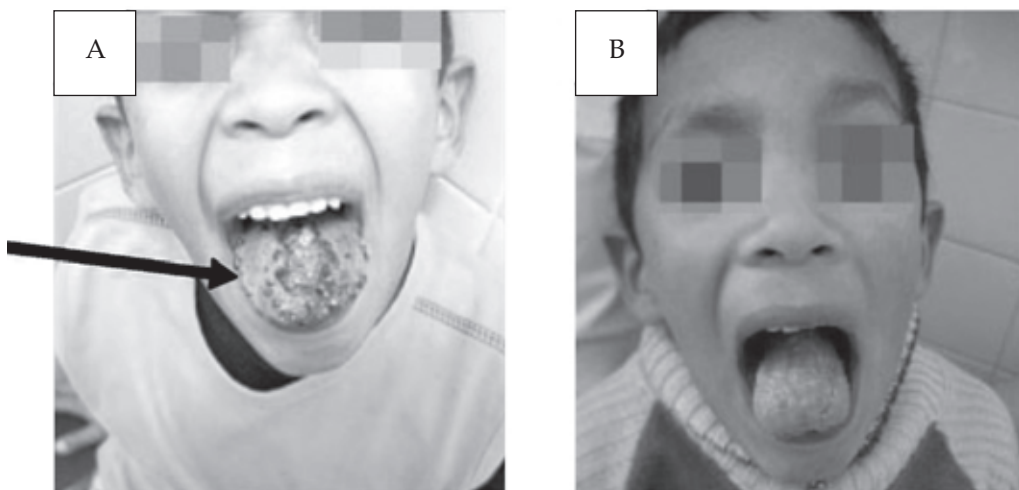


FIGURA 3. Malformación linfática macroquística cervical derecha: **A** y **B**, antes de dos sesiones de escleroterapia con bleomicina y después de ellas, respectivamente.

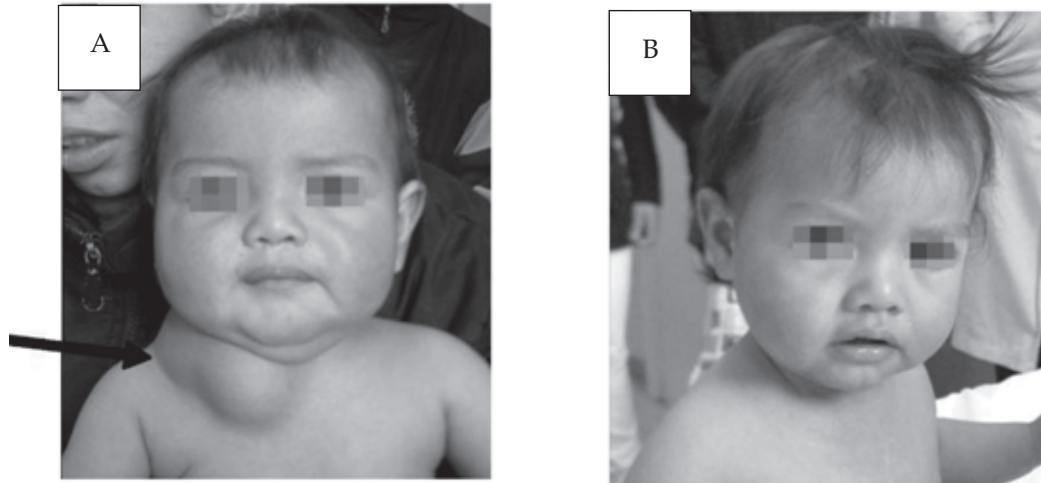


FIGURA 4. Malformación linfática macroquística unilocular en pared lateral de tórax derecho: **A** y **B**, antes de 1 sesión de escleroterapia con bleomicina y después de ella, respectivamente.

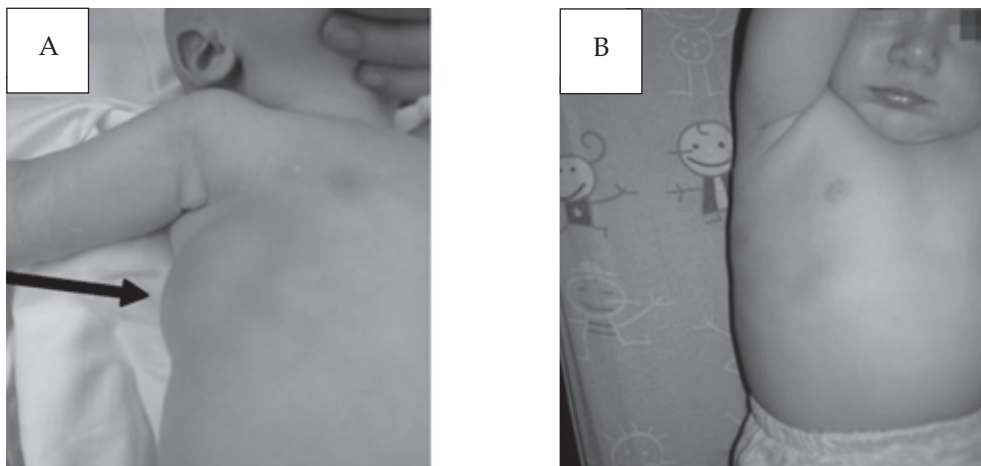
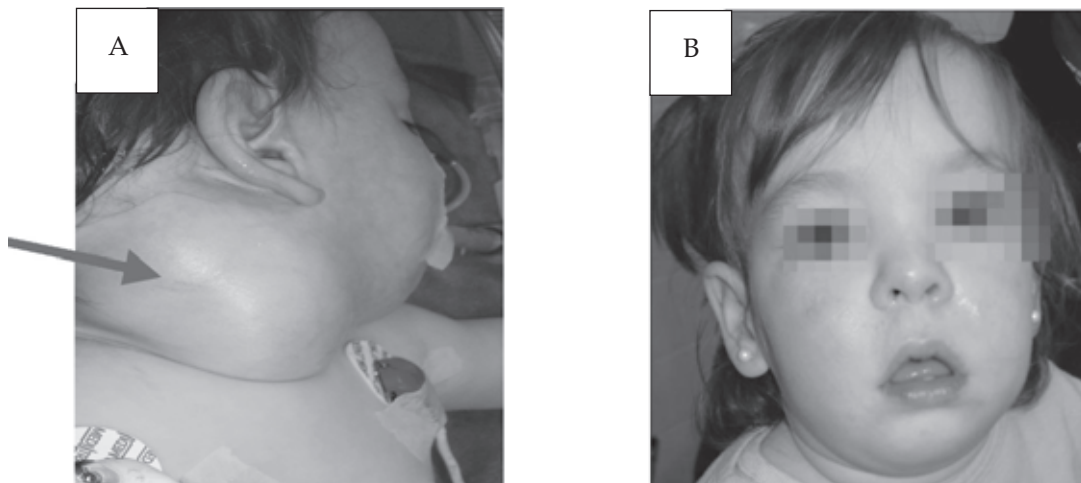


FIGURA 5. Malformación linfática macroquística en región laterocervical derecha: **A** y **B**, antes de 2 sesiones de escleroterapia con bleomicina y después de ellas, respectivamente.



DISCUSIÓN

La denominación ML es un término más apropiado para designar a este grupo de anomalías, y reemplaza a los antiguos nombres de higroma quístico y linfangioma capilar, microquístico y cavernoso.⁴

Constituyen aproximadamente el 5% de todos los tumores benignos en la infancia. Son más frecuentes en cabeza y cuello, axila, mediastino, extremidades y retroperitoneo. En el 60% de los casos están presentes desde el nacimiento y en el 80-90% son evidentes antes de los 2 años, pero también pueden aparecer súbitamente en etapas posteriores de la vida.⁴

La regresión espontánea ha sido comunicada en el 1,6-16% de los casos.⁴ Dos pacientes no incluidos en este trabajo sufrieron regresión sin tratamiento, uno en forma espontánea y otro luego de abscedación.

Las ML son radiorresistentes y dado que se trata de anomalías estructurales y no tumorales, no responden a corticoides, interferón o fármacos citostáticos.

La bleomicina es un antibiótico citotóxico antitumoral que exhibe un doble efecto: por un lado induce degradación del ADN,¹⁵ y por otro, presenta efecto esclerosante sobre el endotelio vascular, cualidad que le valió su uso intralesional en las ML¹³ y otras malformaciones vasculares, hemangiomas y derrame pleural neoplásico.¹⁶ Nosotros optamos por bleomicina por su amplia disponibilidad, bajo costo y mínimos efectos adversos.

No existe un único protocolo de tratamiento en cuanto a dosis, intervalos entre sesiones y cantidad de sesiones. Las dosis recomendadas por sesión oscilan entre 0,3-1 mg/kg, con una dosis máxima de 15 mg por sesión.¹⁷⁻²²

Las complicaciones descritas con el uso de bleomicina intralesional son raras,^{13,17-24} y pueden ser locales (eritema, celulitis, ulceración, estrías, hiperqueratosis e hiperpigmentación local o distante) o sistémicas (hipertermia, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, caída parcial y transitoria del cabello, prurito y onicólisis).

Con el uso intralesional de bleomicina, no están descritos efectos tóxicos sobre médula ósea, ni signos de compromiso pulmonar crónico (fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar), pero sí está descrita una muerte por neumonía, de dudosa asociación al uso de bleomicina intralesional.²⁵ Se ha estimado que la dosis acumulativa necesaria para que aparezca compromiso pulmonar es de más de 450 mg de bleomicina por vía

sistémica,²⁶ dosis muy superior a la utilizada por vía percutánea, cuya absorción y pasaje a la circulación es marginal, lo que aumenta su margen de seguridad.²¹

Como el riesgo de sufrir complicaciones a largo plazo con el uso intralesional de bleomicina se desconoce, por el momento se sugiere no sobrepasar 1 m/kg en cada aplicación y 5 mg/kg como dosis total.

Distintas series refieren resultados excelentes en el 45-60% de los casos, llegando el éxito terapéutico al 80% cuando se suman las respuestas parciales.^{20,21,27} Nuestros resultados coinciden con estas cifras. Como puede observarse en la *Tabla 1*, los mejores resultados se obtuvieron en las ML unikuísticas y macroquísticas, pero también se observaron respuestas parciales en las ML microquísticas y cavernosas. Cinco pacientes con ML cavernosas, con regular o mala respuesta a la escleroterapia con bleomicina, fueron sometidos posteriormente a cirugía; los pacientes en que solo fue posible una resección parcial de la malformación se observó una marcada disminución de la linforragia postoperatoria.

La escleroterapia con bleomicina es un método eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con ML unikuística y macroquística, con resultados similares o mejores a los obtenidos mediante cirugía y con complicaciones posteriores de menor relevancia clínica.

Su indicación también podría extenderse a pacientes con ML microquística o cavernosa que serán sometidos a cirugía, para obtener una reducción de su tamaño y menor linforragia postoperatoria, y a pacientes postquirúrgicos sintomáticos, en quienes no fue posible la resección total de la malformación. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuervo JL, Tonini S, Viola B, Joaquín W, et al. Anomalías vasculares. Experiencia de un equipo multidisciplinario. *Rev Hosp Niños* (B. Aires) 2007; 49(224):204-228.
2. Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, et al. Non-interventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg* 2008; 43:869-873.
3. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, et al. Complications of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27(2):220-226.
4. Mulliken JB, Fishman SJ. Vascular anomalies: hemangiomas and malformations. En: O'Neill Jr. JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, et al., eds. *Pediatric Surgery/Year Book*, vol. 2. St. Louis: Mosby; 1998. Págs.1939-1952.
5. Emery PJ, Bailey CM, Evans JNG. Cystic hygroma of the head and neck; a review of 37 cases. *J Laryngol Otol* 1984; 98:613-9.

6. Ravitch M, Rush B. Cystic hygroma. En: Ashcraft K, Holder T, eds. *Pediatric Surgery*. Second ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 1993. Pág.533.
7. Giguere CM, Bauman NM, Smith RJH. New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:1066-1075.
8. Lee B, Kim YW, Seo JM, Hwang JH, et al. Current concepts in lymphatic malformations. *Vasc Endovascular Surgery* 2005; 39(1):67-81.
9. Smithers CJ, Fishman SJ. Vascular anomalies. En: Holcomb III GW, Murphy JP, eds. *Pediatric Surgery*. Fifth edition. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2010. Págs.982-996.
10. Fonkalsrud E. Lymphatic malformations and hemangiomas. En: Ashcraft K, Holder T, eds. *Pediatric Surgery*. First edition. Filadelfia: Saunders Elsevier; 1980. Págs.1137-57.
11. Ravitch M, Rush B. Cystic hygroma. En: Welch KJ, Randolph MM, Ravitch MM, et al., eds. *Pediatric surgery*. Chicago (Ill): Year Book Medical; 1986. Págs.533-539.
12. Ricciardelli EJ, Richardson MA: Cervicofacial cystic hygroma: Patterns of recurrence and management of the difficult case. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:546-553.
13. Yura J. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Arch Jap Chir* 1977; 5(46): 607-614.
14. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, et al. OK-432 therapy for unresectable lymphangioma in children. *J Pediatr Surg* 1991; 26:263-70.
15. López-larraz D. The kinetics of DNA damage by bleomycin in mammalian cells. *Mut Res* 1990; 232:57-61.
16. Sarihan H. A new treatment with Bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. *Eur J Ped Surg* 1997; 7:158-162.
17. Tanigawa N: Treatment of cystic hygroma and lymphangioma with the use of Bleomycin fat emulsion. *Cancer* 1987; 15:741-749.
18. Tanaka K: Sclerosing therapy with Bleomycin emulsion for lymphangioma in children. *Ped Surg Int* 1990; 5:270-273.
19. Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S. Injection of Bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. *J Ped Surg* 1992; 27(4):440-443.
20. Orford J, Barker A, Thonell S, King P, et al. Bleomycin therapy for cystic hygroma. *J Ped Surg* 1995; 30(9):1282-1287.
21. Qin ZP. Long term results of intratumorous Bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. *Mosby Year Book* 1998; 86(2):139-144.
22. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu G. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int* 2004, 19:766-773.
23. Jayasree M, Kaliyadan F, Dharmaratnam AD. Palmar and flagellate hyperpigmentation following low dose intralesional injection of bleomycin for cystic hygroma. *Dermat Online J* 2008, 14(8):19.
24. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: A systematic review. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2008; 138:418-424.
25. Sung MW, Chang SO, Choi JH, Kim JY, et al. Bleomycin sclerotherapy in patients with congenital lymphatic malformation in the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1995; 16(4):236-241.
26. Blum R. A clinical review of Bleomycin-a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31:903-914.
27. Sanlialp I, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, et al. Sclerotherapy for lymphangioma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67:795-800.