
Eficacia de bleomicina como tratamiento esclerosante en linfangioma

Resumen

Las malformaciones linfáticas son lesiones benignas de origen embrionario, que se desarrollan a partir de la sexta semana de gestación, existen múltiples formas de tratamiento; el presente trabajo tiene como objetivo describir la eficacia del uso de bleomicina como terapia esclerosante.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de revisión documental basado en los expedientes clínicos de 25 pacientes de 1 día a 6 años de edad, durante el periodo 2014 al 2017. Se establecieron 3 grupos en los que se toma en cuenta el porcentaje de remisión del linfangioma: A) 100%; B) de 50 a 75% y C) 25 a 50%. El porcentaje de éxito para el grupo A fue 50%, el B 10% y el C 40%.

La eficacia de bleomicina como tratamiento esclerosante es de un 50% en el grupo de pacientes estudiados

Palabras claves: Linfangioma, Bleomicina, Anormalidades linfáticas

Abstract

Lymphatic malformations are benign lesions of embryological origin that develop from the sixth week, there are multiple forms of treatment, the present work describes the efficacy of the use of bleomycin as sclerosing therapy.

A descriptive, retrospective, documentary review study based on the clinical records of 25 patients from 1 day to 6 years of age was conducted, during the period 2014 to 2017. Three groups were established in which the percentage of remission of lymphangioma: A) 100%; B) from 50 to 75% and C) 25 to 50%. The success rate for group A was 50%, B 10% and C 40%.

The efficacy of bleomycin as a sclerosing treatment is 50% in the group of patients studied.

Key words: Lymphangioma, Bleomycin, Lymphatic Abnormalities

Vicente Anibal Salinas Salinas^{1,a}/Ernesto Santiago Fabre Parrales^{2,b}/Hector Leonardo Gomez Reyna^{2,c}/
Gabriela Yulissa Fajardo Ponce^{2,c}/Winston Edgardo Argandoña Zambrano^{2,c}

Recibido el 18/Abril/2018 // Aceptado el 18/Mayo/2018

- 1 Universidad Católica Santiago de Guayaquil
- 2 Hospital Pediátrico Roberto Gilbert Elizalde
- a Medico posgradista de Cirugia Pediátrica
- b Cirujano Pediatra
- c Medico Residente de Cirugia Pediatrica

Correspondencia
Vicente Anibal Salinas Salinas
Universidad Católica Santiago de Guayaquil
Email: vicentico2712@hotmail.com
Celular:
Guayaquil - Ecuador

Introducción

Los linfangiomas embriológicos, son producto de una anormal implantación de tejido linfático ajeno al que interviene de manera normal durante la formación de las vías linfático-venosas (sexta semana de gestación) los mismos que no pueden conectarse con el sistema venoso o linfático. El tejido implantado se dilata dando lugar a la morfología quística (1,2).

El riesgo de anormalidades cromosómicas es muy bajo en los embarazos con linfangiomas aislados. El resultado de los embarazos con linfangiomas es generalmente favorable y el pronóstico depende de su ubicación y tamaño (3). Ocurren a cualquier edad; alrededor del 50% se encuentran al nacer y el 90% se detectan antes de los 2 años de edad (4).

Los linfangiomas pueden ser descritos como macroquísticos (tamaño de la localización mayor a 2 cm.), microquísticos (tamaño de la localización menor a 2 cm), y combinados, sin embargo esta clasificación no fue diseñada para describir la diversidad de estas lesiones en extensión, impacto y respuesta al tratamiento (5). Son diagnosticados por ultrasonografía simple y Doppler. La Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) se realizan en casos complejos (6,7).

La Tomografía (TC) y la Resonancia Magnética (RM) pueden ser necesarias en los casos en que se crea conveniente una mejor evaluación de la patología y más importante aún el descarte de un componente de malformación vascular ya sea agregado o como diagnóstico diferencial. La TC mostró lesiones quísticas poco atenuantes no atenuantes y valores de atenuación de 10-45 unidades Hounsfield (UH) . Las imágenes de RM de las malformaciones linfáticas mostraron una baja intensidad de señal en imágenes ponderadas T1 y una intensidad de señal alta en T2 (8).

La bleomicina aplicada como esclerosante es adecuada para su uso como terapia primaria en lesiones grandes o lesiones en sitios donde la resección es difícil de realizar; evitando el riesgo de daño por la cirugía, así

como por razones cosméticas (9).

La bleomicina es un agente quimioterapéutico que actúa causando roturas en el ADN (10). Es eficaz para reducir el tamaño de las malformaciones linfáticas y venosas, y conduce a una menor tasa de eventos adversos y menos complicaciones graves que otros esclerosantes. La literatura no incluye a la fibrosis pulmonar como complicación del tratamiento de estas lesiones con bleomicina (11).

Reacciones adversas incluyendo fiebre leve, hinchazón local, enrojecimiento y dolor en el sitio de inyección ocurrieron en el 43%. Estas reacciones duraron pocos días (12).

Xu, et al (13). indican que la concentración del fármaco era tan alta como 2,7 mg / ml (8 mg / 3 ml) con una adición de dexametasona. La media de sesiones de inyección fue de 1,6 (1-3 sesiones). El intervalo de inyección repetida fue desde los tres meses.

El seguimiento clínico mostró una respuesta excelente en 28 de los 32 pacientes, mientras que cuatro de los 32 pacientes también tuvieron una respuesta satisfactoria (13).

Métodos

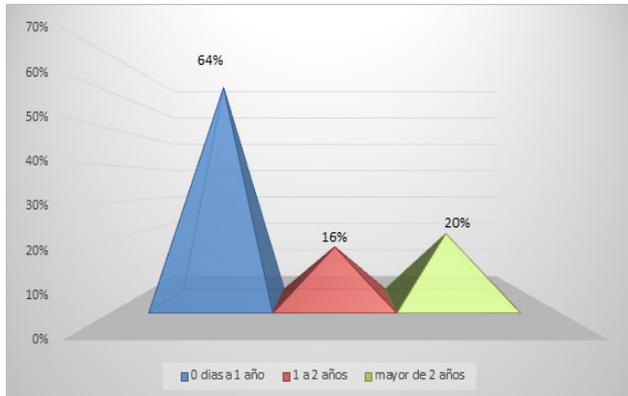
Se trata de un estudio retrospectivo de carácter descriptivo, de datos recabados, en revisión documental de los expedientes clínicos de 25 pacientes atendidos en el área de cirugía pediátrica del hospital Roberto Gilbert Elizalde en quienes se hizo el diagnóstico de linfangioma, en el periodo comprendido entre 2014 al 2017. Se obtuvieron datos acerca de las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico prenatal, localización, extensión, clasificación, tratamiento previo, número de sesiones, porcentaje de remisión, días de hospitalización, complicaciones, recidiva y los que requirieron tratamiento quirúrgico. Los datos se presentan en frecuencias relativas y absolutas

Resultados

El estudio se realizó con 25 pacientes, el rango de edad está comprendido entre 1 día y 6 años, el grupo comprendido entre 0 y 1 año representa el 64%; de 1 a 2 años 16

% y por encima de 2 años el 20% (Gráfico 1)

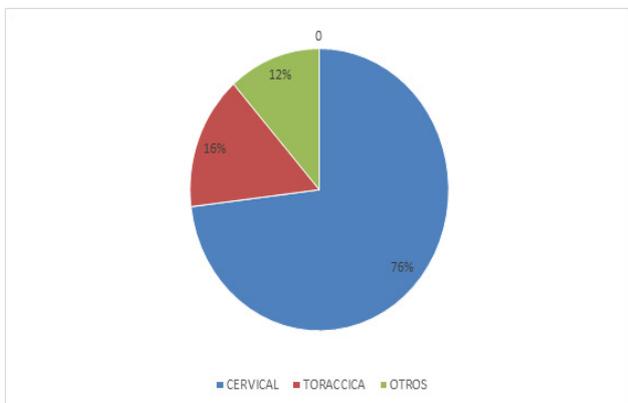
Gráfico 1. Grupo Etéreo



La relación Hombre/Mujer es 1,2:1, el diagnóstico prenatal en 8% de los casos

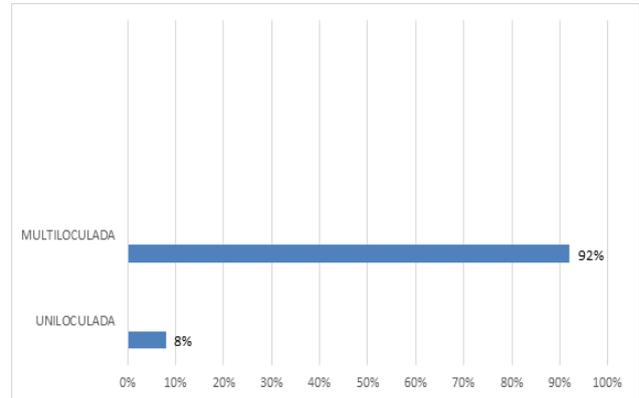
La localización más frecuente es cervical (76%); tórax (16%); otros (8%). Recibieron tratamiento previo que incluyó cirugía es 12%. (Gráfico 2) La lesión está limitada en el 60% de los casos y extendida en el 40%

Gráfico 2. Localización más frecuente



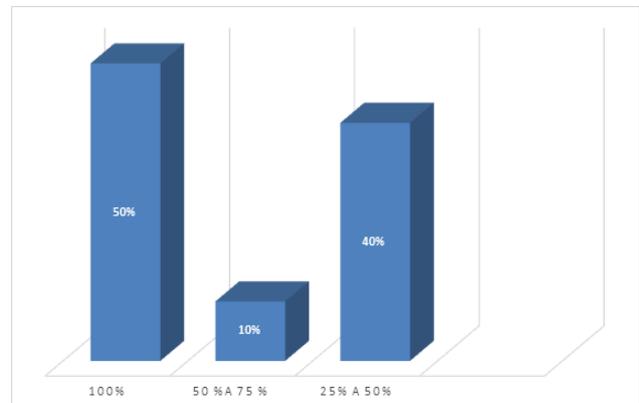
El 92% de las lesiones son multiloculadas y el 8% uniloculadas, (Gráfico 3) El 76% requirió una sesión de infiltración de bleomicina y el 12% dos y hasta tres sesiones.

Gráfico 3. Clasificación por número de localizaciones



Según el porcentaje de remisión se establecieron 3 grupos: a) 100%; b) de 50 a 75% y c) 25 a 50%. El porcentaje para el primer grupo fue 50%, para el segundo 10% y para el tercero 40%. (Gráfico 4). El 80% de los pacientes permanecieron hospitalizados un día, mientras que el 20% permaneció hospitalizado tres días.

Gráfico 4. Porcentaje de remisión



Las complicaciones estuvieron ausentes en todos los pacientes; se presentaron solo reacciones adversas leves en el 20%, estos incluyeron (dolor leve, eritema, vómitos transitorios)

En el grupo de pacientes en estudio ninguno ha sido sometido a cirugía posterior a la infiltración con bleomicina. (Gráficos 5, 6).

Figura 1. Linfangioma retroauricular gigante



Figura 2. Linfangioma post-tratamiento



Discusión

Olímpio, et al, indica que la mayoría de los pacientes con linfangiomas quísticos no muestran una resolución completa después de la terapia inicial, independientemente

de si la terapia es quirúrgica o implica el uso de agentes esclerosantes. Para lograr una resolución completa de las lesiones, se deben utilizar múltiples operaciones o una combinación de cirugía y escleroterapia y deben adaptarse a las características de cada paciente (14).

El metaanálisis de cuatro estudios sobre Malformaciones tratadas con Bleomicina versus otros esclerosantes mostraron (Odds Ratio (OR), 0,67; Índice de Confianza (IC) del 95 por ciento, 0,24 a 1,88), pero significativamente menor tasa de eventos adversos (OR, 0,1; IC del 95 por ciento, 0,03 a 0,39) y menos complicaciones después de Bleomicina. Síntomas de alivio, calidad de vida y satisfacción del paciente (15).

Los linfangiomas (malformaciones linfáticas) son lesiones que pueden ser uniloculares o multiloculares; macroquísticas o microquísticas que se observan con mayor frecuencia en la región cervicofacial (triángulo posterior del cuello) y axila. Esto concuerda con lo encontrado en nuestros pacientes, así como su localización más frecuente en el lado derecho, lo cual ha sido reportado en la literatura mundial. Es una variedad quística benigna y la forma más común de linfangioma, el cual contiene líquido acuoso semejante a la linfa (16).

Los linfangiomas de la pared torácica son lesiones que representan el 1 %. En nuestro estudio representa el 16% de los casos evaluados. Este tumor debe ser considerado durante el estudio de las masas de la pared torácica (17).

Estas lesiones pueden ser detectadas durante la exploración de ultrasonido prenatal de rutina, y típicamente demuestran hallazgos de imágenes de una lesión quística multiseptal sin componentes sólidos. La apreciación de esta variabilidad aumentada es importante para proporcionar diagnósticos prenatales precisos, consejería y manejo (18). En nuestro estudio se realizaron dos diagnósticos prenatales.

La regresión espontánea del linfangioma es un evento raro. El tratamiento con antibióticos y la aspiración con aguja para el alivio de la presión se realizó durante la infección

aguda. En vista de la posibilidad de regresión espontánea, el manejo expectante puede ser considerado para casos de linfangioma asintomático, recomendamos la individualización de cada paciente (19).

Las opciones de tratamientos actuales incluyen tratamiento no quirúrgico: escleroterapia con diversos agentes, ablación por radiofrecuencia y terapia con láser; están surgiendo nuevas terapias, incluyendo sildenafil, propranolol, sirolimus y transferencia de ganglios linfáticos vascularizados (20).

La dosis utilizadas en las sesiones oscilaron entre 1 a 1,5mg/Kg la dosis máxima fue restringida para pacientes en los que se presentaba extensión de la lesión. La concentración de bleomicina osciló entre 0, 5 a 1,5 mg / ml. En niños, las dosis de 0.534 a 1 mg / kg por sesión se sugirió, con una dosis máxima de 6 mg / kg. Las Dosis acumulativas utilizados para inyecciones de bleomicina intralesional fueron 0,3 A 39 mg en niños (21).

La dosis utilizada en nuestros pacientes fue de 1 UI por kg de peso, con un máximo de 15 UI por sesión, con un periodo de 6 meses entre la colocación de una dosis y la subsecuente, con una acumulación total de 45 UI.

Las malformaciones linfáticas (linfangioma) son patologías que por su complejidad representan un reto en el manejo del Cirujano Pediátrico, nuestra propuesta terapéutica es el uso de bleomicina como sustancia esclerosante.

La dosis utilizada en nuestros pacientes fue 1UI por kg de peso con un intervalo entre sesiones en los que requirieron de 6 meses. Nuestros resultados arrojan que la mitad de nuestra población en estudio remitió en 100% y hasta en un 10 % más con 75% El pronóstico es más favorable en los pacientes con lesiones macroquísticas uni o multiloculares, siendo menos favorable en los microquísticos y extendidos.

Referencias

1. Azouz H, Salah H, Al-Ajlan S, Badran M. Treatment of cystic hygroma in a young infant through multidisciplinary approach involving sirolimus, sclerotherapy, and debulking surgery. *JAAD Case Reports*. 2016;2(4): 350–353. <http://doi.org/10.1016/j.jdc.2016.05.019>
2. Fonkalsrud E. *Lymphatic disorders, Pediatric surgery 6th edition*. Mosby Elsevier; 2006;6: 2137–2145.
3. Arisoy R, Erdogdu E, Kumru P, Demirci O, Yuksel M, Pekin O. Prenatal diagnosis and outcome of lymphangiomas and its relationship with fetal chromosomal abnormalities. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(3), 466–472.
4. Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Luo QF, Fan XD, Su LX, et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol*. 2011; 47:1105–1109.
5. Renton JP, Smith RJ. Current treatment paradigms in the management of lymphatic malformations. *Laryngoscope* 2011; 121:56–59
6. Balraj TA, Jaganmohan M. Varied presentation and management of lymphangiomas in infancy and childhood—our experience in district level teaching hospital. *J. Evolution Med. Dent. Sci*. 2016;5(66):4707–4712, DOI: 10.14260/jemds/2016/1073
7. Togo S, Ouattara M, Maiga I, et al. A Rare Case of a Giant Cavernous Lymphangioma of the Chest Wall in a Child. *Open Journal of Respiratory Diseases*. 2016;6: 1–6. doi: 10.4236/ojrd.2016.61001.
8. Ma J, Biao R, Lou F, Lin K, Gao Y, et al. Diagnosis and surgical treatment of cervical macrocystic lymphatic malformations in infants. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016; 14(2), 1293–1298.
9. Redkar R, Chigicherla S, Joshi S, Bangar A, Tewari S. Efficacy of intralesional bleomycin as an alternative approach in the management of vascular anomalies. *Saudi Surgical Journal*. 2017; 5(2), 60.
10. Saxena K, Hajela S, Role of Bleomycin in Treatment of Cystic Hygroma. *International Journal of Medical Research and Review*. 2014; 2(04).
11. Horbach S, Riegerl, et al. Intralesional bleomycin injections for vascular mal-

- formations: a systematic review and meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*.2016; 137(1), 244-256.
12. Amar K, Shaikh S. Effect of intralesional bleomycin as an alternative therapy for cystic hygroma. *Bangladesh Medical Journal Khulna*. 2013; 46: 1-2
 13. Xu D, Zhai Q., Cheng C, Gong H, Wang H. Appraisal of efficacy and safety of intralesional injection of high concentration of bleomycin A5 for treatment of huge macrocystic lymphatic malformations in cervical region. *Journal of Craniofacial Surgery*.2014; 25(5), 1707-1709.
 14. Olímpio H, Bustorff-Silva J, Oliveira Filho A. Cross-sectional study comparing different therapeutic modalities for cystic lymphangiomas in children. *Clinics*. 2014; 69(8), 505-508.
 15. Horbach S, Rigter I, Smitt J, Reekers J, Spuls P. Intralesional bleomycin injections for vascular malformations: a systematic review and meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;137(1), 244-256.
 16. Saxena S, Hajela S. Role of Bleomycin in Treatment of Cystic Hygroma. *International Journal of Medical Research and Review*.2014; 2(04).
 17. Togo S, Ouattara M, Maiga I, Lu Y, Jind, et al. A rare case of a giant cavernous lymphangioma of the chest wall in a child. *Open Journal of Respiratory Diseases*.2016; 6(01), 1.
 18. Oliver E, Coleman B, DeBari S, Victoria T, Looney D, Horii S, et al. Fetal Lymphatic Malformations: More Variable Than We Think?. *Journal of Ultrasound in Medicine*.2017; 36(5), 1051-1058.
 19. Ngui L, Gopalan S, Chai C. A rare case of spontaneous regression of huge neck lymphangioma post primary infection. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*.2016; 17(2), 99-102.
 20. Renton JP, Smith RJ. Current treatment paradigms in the management of lymphatic malformations. *Laryngoscope*. 2011; 121:56–59.
 21. Mohan AT, Adams S, Adams K, Hudson DA. Intralesional bleomycin injection in management of low flow vascular malformations in children. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015;49:116–120