

Artículos originales

TRATAMIENTO DE LINFANGIOMAS CON OK432 (Picibanil).

Dra Maria del Refugio Mejia Sánchez*, Dr Javier Sanchez Nava*, Dr Ricardo T. Reyes Retana Valdes**, Dr Pablo Lezama Del Valle**, Dr Shuhei Ogita*, Dr Eduardo de Jesus Bracho Blanchet**, Dr Alejandro Esquivel V.***,

* Hospital de Investigación del Niño de la Prefectura de Kyoto, Japón.

** Hospital Infantil de México Federico Gómez

*** Hospital General de Zona IMSS, Cuernavaca, Morelos, México

Resumen:

INTRODUCCION: Los linfangiomas son malformaciones congénitas del sistema linfático. Clasificación: Macroquistico, microquisticos y mixtos. Infiltran o incluyen órganos vecinos (nervios, arterias, venas), esto hace difícil la intervención quirúrgica, la resección parcial da motivo a recurrencias, el endotelio es vulnerable a la infección y /o irritantes químicos, se han usado esclerosantes, como alcohol, bleomicina etc. Su acción se extiende más allá de las paredes lesionando órganos vecinos.

OBJETIVO,- Demostrar la seguridad y utilidad del OK432 en el tratamiento de linfangiomas.

MATERIAL Y METODOS.- estudio transversal, descriptivo prospectivo, observacional, clínico, de agosto de 1995 a diciembre del 2004, se estudiaron 200 pacientes sin antecedentes de cirugía, de tipo macroquistico tratados con OK432 (Picibanil). Se evaluó el volumen de la lesión por clínica y ultrasonido, se preparo diluyendo 0.1mg en 10 ml de solución isotónica 0.9%, se realizó punción evacuadora de la lesión y se administro lentamente la preparación, si presentaban datos de inflamación, la siguiente infiltración se realizó a las 6 semanas, sino a los 7 días. Se evaluó 1). Efecto notable, desaparición integral de la lesión. 2). Solo efectuó colapso del 50%. 3) Sin efecto en los que no hubo cambios.

RESULTADOS.- 85% localizados en cabeza y cuello, 110 mujeres. Las reacciones secundarias fueron fiebre de 2 a 5 días, datos de inflamación de la región, el promedio de aplicaciones de 3 a 5. Ninguno presentó cicatriz, seguimiento de 3 a 6 años sin recidiva. 188 mostraron efecto notable y 12 efecto.

CONCLUSIÓN: el OK432 demostró ser efectivo y seguro para el tratamiento de linfangiomas.

Palabras clave: Linfangiomas, esclerosantes, tratamiento

CORRESPONDENCIA. Sobreiros: Dra. Maria del Refugio Mejia Sánchez. Especialidades Torre Médica, Ezequiel Montes núm. 18 Col Tabacalera. Delegación Cuauhtémoc México DF. Cp 06030. e.mail: mmejiasánchez@yahoo.com.mx.

Summary

INTRODUCTION: Lymphangiomas are congenital malformations of the lymphatic system. They are classified as macrocystic, microcystic or mixed lesions. Even though they are benign tumors, they are difficult to manage. Complete extirpation is impossible and recurrence is high. Nonsurgical treatment has been used because the endothelial lining of these lesions is vulnerable to infection or chemical irritants such as Sodium marrhuate, iodine alcohol and bleomycin.

OBJECTIVE: To demonstrate the security of OK 432.

MATERIAL and METHODS: A transversal, descriptive, prospective and clinical study was done from August 1995 to December 2004. We studied 200 patients with macrocystic lesions treated with OK 432. We evaluated the size of the lesion by USG and clinic. 0.1mg of OK 432 was diluted in 10 ml of normal saline. The cystic lesion was aspirated before the injection of OK 432. If the patient presented swelling the next treatment was administered 6 weeks later if not at 7 days. We evaluate a great result when total shrinkage of the lesion occurred with effect when 50% of the lesion shrank and without effect when no changes occurred.

RESULTS: 110 patients were girls and 90 boys. 85% of the lesions were in head and neck. Side effects were fever for 2 to 5 days and swelling. The number of doses was from 3 to 5. None patient presented scar. We followed the patients up to 6 years without enlargement. 188 patients showed great effect and 12 without effect.

CONCLUSION: OK 432 is a safe and effective therapy for cystic lymphangiomas.

Key words: Lymphangiomas, Sclerosants, treatment

Introducción.

El linfangioma es una malformación congénita del vaso linfático, que tiene las siguientes características: cavidad dilatada del vaso linfático, linfa que lo llena y tejido conectivo entre los quistes que cubren el espacio entre las cavidades dilatadas de los vasos linfáticos. La pared interior del vaso linfático se transforma en una sola capa de células endotelicas y tejido conectivo entre los quistes (incluye el tejido muscular, venas, tejido conjuntivo elástico, etc.)^{1,2}

Patológicamente hablando, se clasifican en tres tipos dependiendo del tipo de dilatación de los vasos linfáticos:

- 1.-Linfangioma quístico o Higroma quístico (quistes grandes, múltiples, multiloculados).
- 2.-Linfangioma cavernoso (canales linfáticos dilatados con una o varias placas de endotelio con o sin adventicia).
- 3.-Linfangioma simple (vasos linfáticos como capilares)¹⁻³

Sin embargo es raro que un quiste se componga de un solo tipo.

Clínicamente cuando un vaso linfático dilatado en forma quística ocupa la mayor parte del tumor, se diagnostica como linfangioma quístico y por otro lado los que no tienen vasos linfáticos dilatados en forma quística se le conoce como linfangioma cavernoso. En caso de que aún teniendo vasos linfáticos quísticos, se encuentre relativamente gran proporción de vasos linfáticos cavernosos, sería apropiado identificarlo como de tipo mixto.¹⁻⁴

Histológicamente el linfangioma se considera como una enfermedad benigna, sin embargo, su forma de crecimiento, en gran número de casos no se encuentran bordes claros del padecimiento con respecto de los órganos que están en los alrededores. Hay muchos casos en que las arterias, venas y nervios importantes se encuentran dentro del linfangioma en lugar de estar comprimidos por él.¹⁻⁵

Biológicamente Muliken JB-Glowacki clasifican a los linfangiomas como malformaciones vasculares, por lo que podemos referirnos al hablar de esta patología como malformaciones vasculares linfáticas.⁶

De los casos de linfangiomas, los que se generan en el cuello se denominan linfangiomas cervicales. Morfológicamente se caracterizan por forma grandes quistes masas de gran tamaño. Hablando de la relación que guarda con los órganos que se encuentran en los alrededores, el linfangioma se desarrolla infiltrándose hacia ellos. Por otra parte, en algunos casos el linfangioma presiona las arterias, venas y nervios importantes (nervio facial sobre todo su rama mandibular, nervio simpático. Nervio sublingual (hipogloso), nervio recurrente, nervio laríngeo superior, nervio parasimpático, nervio frenico, etc.) Pero hay muchos casos en que se encuentra dentro del linfangioma. Consecuentemente esto hace sumamente difícil la intervención quirúrgica para tratar el linfangioma cervical.^{1-4,7}

La resección parcial da lugar a recurrencias y la identificación de estructuras vitales en la siguiente cirugía es muy difícil.^{1,8}

El endotelio de los linfangiomas es vulnerable a la infección y a irritantes químicos motivo por el cual se han usado varios agentes esclerosantes: agua caliente, murrato de sodio, soluciones hipotónicas, alcohol, bleomicina, inyectados dentro del linfangioma.

Desafortunadamente, la difusión del agente a través de las paredes delgadas del quiste provoca una cicatrización que se extiende más allá de los confines del linfangioma.^{1,8} Estas limitaciones hacen de la mayoría de los agentes esclerosantes formas poco útiles.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, prospectivo, observacional y clínico. De agosto de 1995 a diciembre del 2004, se estudiaron 200 pacientes que acudieron a nuestra clínica, sin antecedentes de cirugía y de tipo macroquístico, tratados con OK432 (Picibanil Chugai Pharmaceutical, Tokio Japón). Se evaluó el volumen de la lesión por clínica y ultrasonido. El OK432 se preparó disolviendo una ampolla de 0.1mg en 10 ml. de solución isotónica al 0.9% (0.01mg/ml.).

Previo asepsia y antisepsia de la región se realizó punción evacuadora de la lesión con aguja fina y se administró lentamente la solución con OK432, si los pacientes presentaron datos de inflamación y/o fiebre la siguiente infiltración se realizó a las seis semanas, si no se presenta se administra nuevamente a los 7 días.

Se clasificó el efecto en: 1) Efecto notable desaparición íntegra de la lesión, con excelentes resultados cosméticos. 2) Solo efecto, con encogimiento del más del 50% del tumor, con suficiente resultado cosmético. 3) Sin efecto los que no presentaron encogimiento de la lesión. Se realizó ultrasonido pre y postratamiento.

Resultados

De los pacientes tratados, 170 casos (85%) se presentaron en la región de la cabeza y cuello. 14 en axila y tórax anterior, 9 en miembros torácicos, 4 en región glútea y genitales, 2 en abdomen, 1 intraabdominal. 110 casos fueron del sexo femenino. Las reacciones secundarias fueron fiebre de 2 a 5 días de duración, datos de inflamación de la región, (eritema, aumento de volumen, edema), dolor en la lesión, en todos los pacientes. 188 casos mostraron efecto notable. 12 efecto menor.

El promedio de dosis aplicadas fue de 3 a 5.

ningun caso presento cicatriz o alguna otra alteración en la piel secundaria a la aplicación de OK432. Todos tuvieron un seguimiento mínimo de 3 a 6 años sin recidiva.

Conclusiones

El OK432 es una terapia segura fácil, de primera elección y efectiva para el tratamiento de linfangiomas. Consideramos que es en la actualidad el estándar de oro para el manejo de linfangiomas

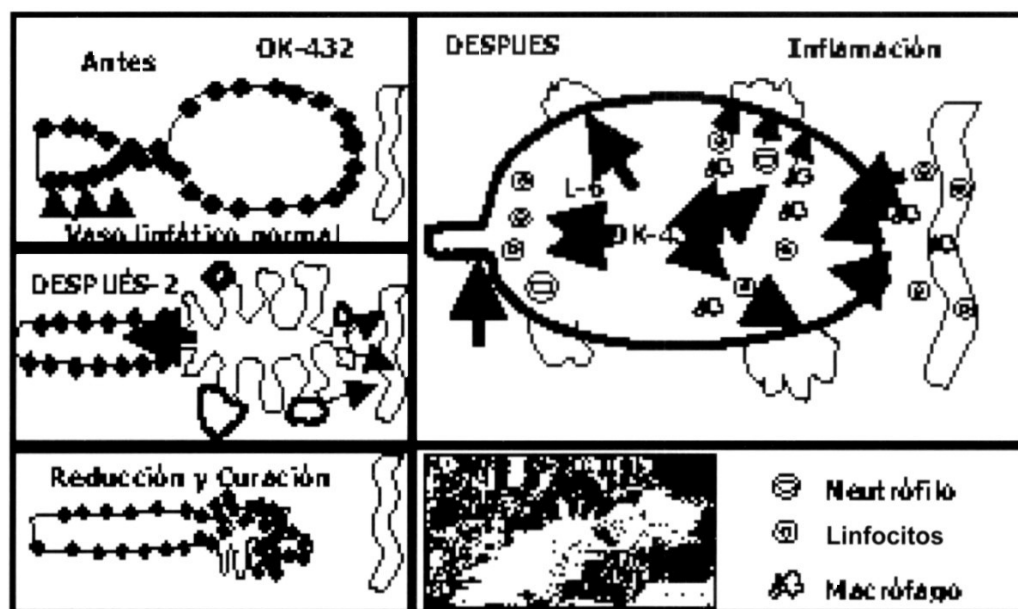
Discusion

La terapia OK432 (PICIBANIL) Chugai Pharmaceutical Co. Tokio, Japan. Es un Tratamiento que inyecta intralesionalmente OK432 a los vasos linfáticos para lograr el encogimiento y / o desaparición del linfangioma. La aplicación de este tratamiento se inicio en 1986 en Japón y el primer caso

exitoso fue reportado en 1987 (1,2,3) por el Dr. SHUHEI OGITA , y en México, se iniciasta terapia en 1995 por la Dra. María Mejía y Dr. Reyes Retana , reportando los primeros casos de éxito en 1998.(8,9). Desde entonces se han reconocido numerosos casos de éxito.

OK432

El OK432 (PICIBANIL) es una mezcla liofilizada del cultivo mixto de *Streptococcus pyogenes*, cepa Su, tipo III, Grupo A. El cual ha sido incubado con penicilina G. Con lo que este producto pierde su contagiosidad y bioquímicamente ha perdido también características de patogenicidad, por la perdida de síntesis de ácidos grasos, síntesis de proteínas, síntesis de ácido nucleico, así como la producción de streptolisinas O y S, sin embargo todavía persiste con cierta habilidad para disolver glucosa y la característica típica de la enzima.



Respuesta parcial

Linfangio ma

Se explica en forma especulativa la inflamación de los quistes linfáticos después de la aplicación de OK432, seguido del daño al endotelio linfático, con fuga de la linfa y el posterior colapso de los quistes

Esta es la casuística más grande reportada en la literatura y con mayor tiempo de seguimiento de pacientes con linfangiomas tratados con OK432. Los resultados obtenidos fueron similares a los reportados por su inventor el Dr. Shuhei Ogita. El manejo de los pacientes con linfangiomas siempre ha significado un reto para los médicos que atienden a estos pacientes. El 100% de los pacientes de esta serie tuvieron mejoría, el 94% con resultados cosméticos excelentes.

Bibliografía

1. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K et al : Intracystic injection of OK 432: A new sclerosing therapy for cystic higroma in children. Br J. Surg ,1987;74:690-691.
2. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, et al : Therapy for unresectable lymphangioma in children. J Pediatric Surg 1994; 29: 784-785.
3. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwa N. OK432 Therapy for Lymphangioma in Children: Why and How it Work?. Journal Pediatric Surgery, 1996; 31:477-480.
4. Ravitch MM, Rush 3f Jr Cystic Higroma in Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM et al(eds):Pediatric Surgery. Chicago. IL. Year Book, 1986,pp 533-539
5. Fonkatsurd EW: Disorders of the lymphatic system in Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM,et al Pediatric Surgery Chicago,IL Year Book, 1986,pp 1506-1507.
6. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations of infants and Children: A classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982-69:412-422
7. Fishman FJ, Mulliken JB. Hemangiomas y malformaciones vasculares en lactantes y niños. En altman RP, Stylianos S. Ed. Esp. Clinicas Pediatricas de Norteamérica. México DF.:Interamericana , 1993; 6: 1273-1298.
8. Mejia Sánchez M del RF, Sánchez NJ, Reyes RR, et al :OK432 Intralesional en el tratamiento de linfangiomas en Pediatría. XXXI Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica, septiembre del 1998 Cancún Quintanarro. Mexico.
9. Mejia SM del RF, Sanchez NJ, Reyes RR, et al: Treatment of Lymphangiomas with OK432 in children. 34th Annual Meeting Pacific Association of Pediatric Surgeons. April 4-9, 2001 Kyoto Japan.
10. Watanabe Y, Iwa T.: Clinical value of immunotherapy for lung cancer by the streptococcal preparation OK432. Cancer 1987; 60:2394-2404
11. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shawk, Labeerge M. 25 Years experience with lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 1996; 11: 290-295.

El Colegio Mexicano de Profesores de Pediatría A.C. invita a los compañeros pediatras que hacen o están interesados en hacer investigación clínica, para que visiten la página www.cmpp.org.mx

En el módulo de investigación se encuentran documentos guía, para la realización de todo el proceso