



## Diagnóstico y pronóstico prenatal de linfangiomas fetales. Reporte de dos casos

### Diagnosis and prenatal prognosis of fetal lymphangioma. Two cases reports.

Sonia María García-Rodríguez,<sup>1</sup> Ana Isabel Padilla-Pérez,<sup>2</sup> Ingrid Isabel Martínez-Wallin,<sup>3</sup> Ana Dolores Perera-Molina,<sup>4</sup> Margarita Álvarez de la Rosa-Rodríguez,<sup>2</sup> Juan Mario Troyano-Luque<sup>5</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los linfangiomas fetales son malformaciones del sistema linfático que representan 4% de todos los tumores vasculares en los recién nacidos vivos, con una incidencia de 1.2-2.8‰.

**CASOS CLÍNICOS:** Se comunican dos casos clínicos poco frecuentes, por su localización y extensión, de linfangiomas fetales. En ambas pacientes el diagnóstico se estableció mediante estudio ecográfico, durante el tercer trimestre, en gestaciones de bajo riesgo. La alteración no se relacionó con malformaciones estructurales adicionales, trastornos cromosómicos ni genéticos. La resonancia magnética confirmó el diagnóstico de la enfermedad. En una de las madres, el tamaño del feto determinó la vía de finalización del embarazo (parto). La cirugía fue el tratamiento de elección, con evolución satisfactoria en una paciente y la otra permanece a la espera de una nueva intervención quirúrgica, pues aún manifiesta recidivas. En la actualidad, el desarrollo psicomotor, ponderal y estructural de las pacientes es adecuado.

**CONCLUSIÓN:** La ecografía es un estudio decisivo para establecer el diagnóstico y seguimiento de los linfangiomas fetales.

**PALABRAS CLAVE:** Linfangioma; linfangioendotelioma; tumor de vasos linfáticos; diagnóstico prenatal.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Fetal lymphangiomas are malformations of the lymphatic system, representing 4% of all vascular tumors in living newborns, with an incidence of 1.2-2.8‰.

**CLINICAL CASE:** Two uncommon clinical cases, due to their location and extension, of fetal lymphangiomas are reported. In both patients, the diagnosis was established by ultrasound study, during the third trimester, in low risk gestations. The alteration was not related to additional structural malformations, chromosomal or genetic disorders. Magnetic resonance confirmed the diagnosis of the disease. In one mothers, the size of the fetus determined the route of termination of pregnancy (delivery). Surgery was the treatment of choice, with satisfactory evolution in one patient and the other remains awaiting a new surgical intervention, because it still manifests recurrences. At present, the psychomotor, weight and size development of the patients is adequate.

**CONCLUSION:** Ultrasound is critical for diagnosis and monitoring of this type of malformations

**KEYWORDS:** Lymphangioma; Linphangioendothelioma; Lymphatic vessel tumors; Prenatal diagnosis.

<sup>1</sup> Médico adjunto.

<sup>2</sup> Adjunto a la Unidad de Ecografía y Diagnóstico Prenatal, profesor asociado de la Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

<sup>3</sup> Adjunto a la Unidad de Ecografía y Diagnóstico Prenatal.

<sup>4</sup> Médico residente.

<sup>5</sup> Jefe clínico de la Unidad de Ecografía y Diagnóstico Prenatal; jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de la Laguna, Tenerife, España.

Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

**Recibido:** marzo 2018

**Aceptado:** agosto 2018

#### Correspondencia

Sonia María García Rodríguez  
soniamgr@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

García-Rodríguez SM, Padilla-Pérez AI, Martínez-Wallin II; Perera-Molina AD, Álvarez de la Rosa-Rodríguez M, Troyano-Luque JM. Diagnóstico y pronóstico prenatal de linfangiomas fetales. Reporte de dos casos. Ginecol Obstet Mex. 2018 diciembre;86(12):831-840. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i12.2112>

## ANTECEDENTES

Los linfangiomas fetales son malformaciones del sistema linfático que representan 4% de todos los tumores vasculares en los recién nacidos vivos. Su incidencia varía de 1.2-2.8 por cada 1000 casos.<sup>1</sup>

Landing y Farber clasificaron esta malformación en cuatro categorías: 1) capilar, 2) cavernosa y quística, 3) linfangioma y 4) hemangioliangangioma (combinación de hemangioma y linfangioma). Esta lesión suele considerarse benigna y no invasiva, y se caracteriza por la coexistencia de espacios linfáticos dilatados, en los que puede ocurrir extravasación de glóbulos rojos, depósitos de hemosiderina y fibrosis.<sup>1,2</sup>

Los linfangiomas son malformaciones excepcionales, pocos casos se diagnostican durante la etapa fetal, incluso pueden crecer rápidamente, con subsiguiente compresión de los tejidos adyacentes. La capacidad de predecir el crecimiento es importante para el asesoramiento prenatal y la programación de la intervención quirúrgica.<sup>2</sup>

A continuación se exponen dos casos clínicos poco frecuentes, por su localización y extensión, de linfangiomas fetales; se establece el diagnóstico y se evalúa la evolución intrauterina y posnatal.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente de 28 años, con antecedentes gineco-obstétricos de dos embarazos (el primero finalizó en cesárea anterior por no tener evolución satisfactoria y el segundo en curso, de bajo riesgo, normofisiológico) y antecedentes personales de anemia secundaria a talasemia minor. La paciente fue enviada al Hospital Universitario de Canarias, en la semana 27 del embarazo,

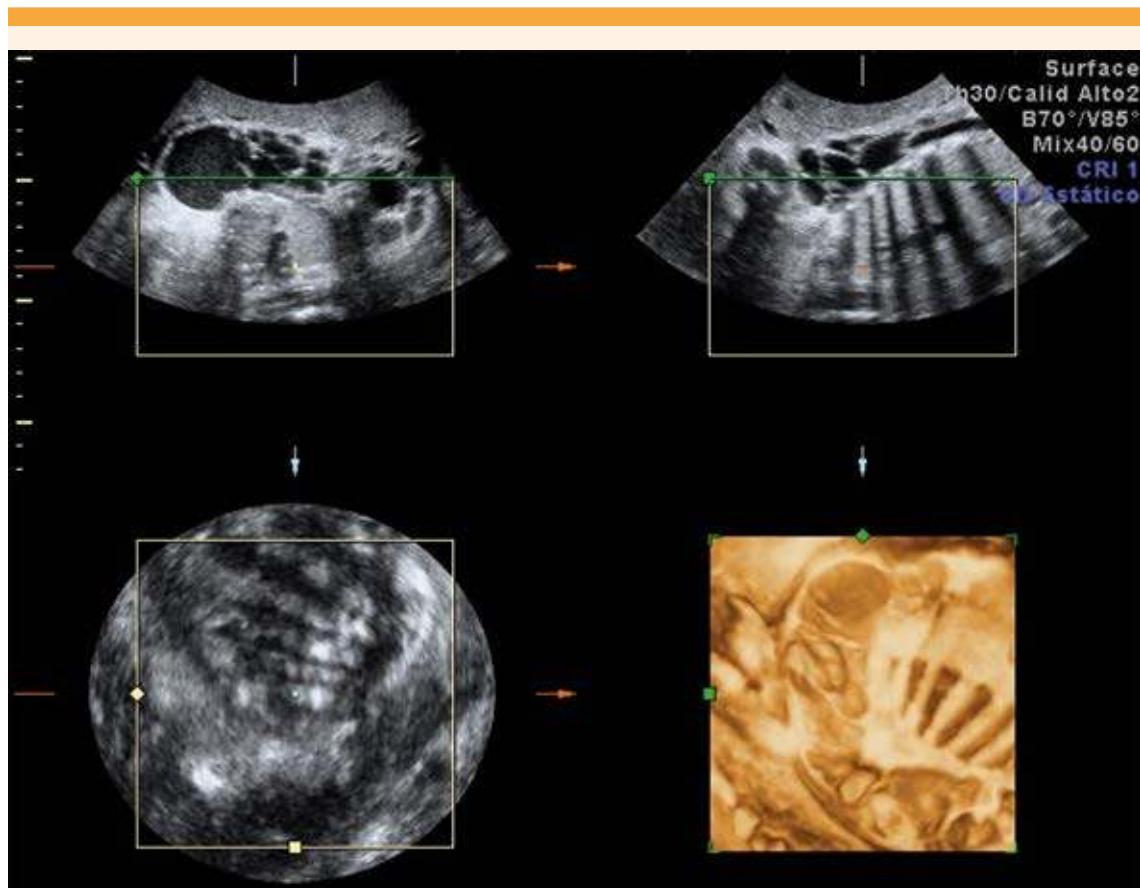
por hallazgos ecográficos de malformación fetal en el tejido cutáneo y subcutáneo del tórax. La ecografía realizada en la Unidad de Diagnóstico Prenatal (27+4 semanas) objetivó un embarazo único, activo,cefálico, biometría en el percentil 48, con líquido amniótico normal, placenta anterior grado II y Doppler umbilical fisiológico. Se visualizó una estructura desde la axila hasta la cadera, en la región lateroposterior derecha, que afectaba la piel y el tejido subcutáneo. Aspecto econegativo, multitabulado y no vascularizado, sugerente de un proceso linfangiectásico. No se apreciaron malformaciones adicionales. **Figura 1**

Se solicitó una resonancia magnética para confirmar la extensión del proceso, pero la paciente la rechazó. De igual manera, ante la ausencia de otras malformaciones asociadas y debido a la edad gestacional, la paciente eludió realizar el estudio de cariotipo. Se solicitaron pruebas serológicas maternas para parvovirus, citomegalovirus, herpes, toxoplasma y varicela, que resultaron negativas.

En la semana 31 + 2 se constató el crecimiento de la malformación, de aproximadamente 20 x 8 cm, con ocupación de 35% de la superficie corporal fetal. En estudios de control sucesivos, la malformación no reportó variaciones ecoestructurales, ni afectación del bienestar fetal.

Se programó a la paciente para cesárea electiva en la semana 37 + 3 del embarazo, debido al gran tamaño de la lesión fetal, de la que se obtuvo un recién nacido de sexo femenino, de 3020 g, con Apgar 9/9 y pH de 7.30 de la arteria del cordón umbilical.

A la exploración del recién nacido se objetivó una masa de gran volumen, que se extendía por todo el hemitorax derecho, desde el segundo espacio intercostal hasta el flanco izquierdo, de consistencia líquida, con fluctuaciones a la palpación y en algunas zonas de consistencia más



**Figura 1.** Ecografía tridimensional del caso 1: lesión econegativa, multitabicada y no vascularizada, sugerente de proceso linfangiectásico.

dura. Además, se apreció una lesión rectangular, no palpable, de coloración rojo-vinosa en la superficie de la masa, desde la línea axilar hasta la columna vertebral, de aproximadamente 2 cm de ancho. Se estableció el diagnóstico sugerente de hemangioendotelioma kaposiforme o linfangioma quístico. **Figura 2**

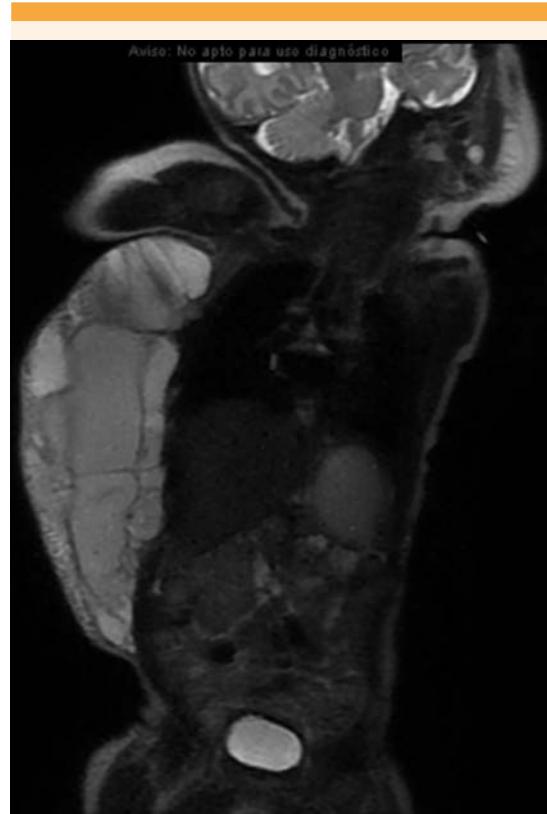
La resonancia magnética posnatal evidenció una tumoración de naturaleza quística, con múltiples tabicaciones, septos y niveles en su interior, localizada en el tejido celular subcutáneo, con señal heterogénea en secuencia T1 y T2. Después de la administración intravenosa

del medio de contraste se observó, únicamente, su captación en los septos y en las paredes de los quistes. Estos hallazgos sugirieron, como primera posibilidad diagnóstica, un linfangioma-linfangiomatosis. **Figuras 3**

Con los hallazgos de la resonancia magnética y en consenso con el personal de la Unidad de Cirugía Pediátrica del hospital de referencia se estableció el diagnóstico final de linfangioma quístico gigante. La paciente fue dada de alta a los 13 días de vida extrauterina, con buen estado general, para intervención quirúrgica diferida en fecha posterior.



**Figura 2.** Caso 1 (recién nacida): lesión que ocupa el hemitórax derecho, desde el segundo espacio intercostal hasta el flanco izquierdo.



**Figura 3.** Resonancia con medio de contraste, Caso 1 (postnatal), con diagnóstico sugerente de linfangiomatosis.

A los 4 meses de edad se realizó la resección completa de la malformación, sin incidencias y con buena evolución. Se efectuaron curaciones seriadas en su centro de salud, destacando solo drenaje de líquido seroso a través de la herida quirúrgica, que cicatrizó completamente al mes de la intervención quirúrgica. A los 7 meses tuvo sepsis secundaria a celulitis de la herida quirúrgica por *Streptococcus pyogenes*, con requerimiento de 16 días de hospitalización. Además, la paciente manifestó anemia microcítica desde el nacimiento, por lo que recibió ferroterapia, orientándose el cuadro como α-talasemia minor, que también padecía la madre. Finalmente, la paciente fue dada de alta de la Unidad de Onco-Hematología a los 2 años y 3

meses de edad, con desarrollo pondoestatural y psicomotor acordes.

### Caso 2

Paciente de 29 años de edad, primigesta, con embarazo de bajo riesgo. Entre sus antecedentes personales destacaron: alergia a amoxicilina-ácido clavulánico e intervención quirúrgica de prótesis de rodilla bilateral. La mujer fue enviada a la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Universitario de Canarias, por encontrar en el estudio ecográfico de control, a las 28 semanas del embarazo, una malformación de aspecto quístico en el tórax fetal.



La ecografía practicada en nuestra unidad evidenció un embarazo activo, cefálico, con biometría adecuada para la edad gestacional, líquido amniótico normal, placenta anterior grado II y Doppler umbilical fisiológico. Se detectó una imagen econegativa de 14 mm de espesor, tabicada, no vascularizada, que se extendía superficialmente desde la axila hasta la pelvis izquierda (**Figura 4**). Además, se observó una porción intraabdominal de 2 cm, en la zona umbilical, sin afectación de la inserción del funículo. También se objetivó discreto desplazamiento del hígado, sin relación con ascitis. No se observaron alteraciones estructurales adicionales. En los estudios ecográficos de control sucesivos (semanas 34 y 38), la malformación no reportó modificaciones importantes en su componente superficial, ni afectación del bienestar fetal.

Las pruebas de serología materna (parvovirus, citomegalovirus, herpes, toxoplasma y varicela) resultaron negativas. La paciente desestimó realizarse la prueba invasiva. La resonancia magnética, solicitada en la semana 30 del embarazo,



**Figura 4.** Ecografía del caso 2: Imagen econegativa de 14 mm de espesor, tabicada y no vascularizada que se extiende superficialmente desde la axila hasta la pelvis izquierda.

informó una tumoración de predominio quístico que afectaba el tejido celular subcutáneo de la vertiente lateral izquierda. La lesión iniciaba en el tórax, a la altura del corazón y ocupaba la vertiente posterior izquierda, lateral izquierda y anterior. Tenía mayor diámetro en la región posterior izquierda, incluso de 2 cm en sentido anteroposterior; anteriormente alcanzó 4 cm. Mostraba un componente intraabdominal, que desplazaba el parénquima hepático, con diámetro transverso de 4.6 cm y anteroposterior de 2 cm. El cordón umbilical se insertaba en la porción inferior del componente quístico. La lesión era altamente sugerente de linfangioma quístico.

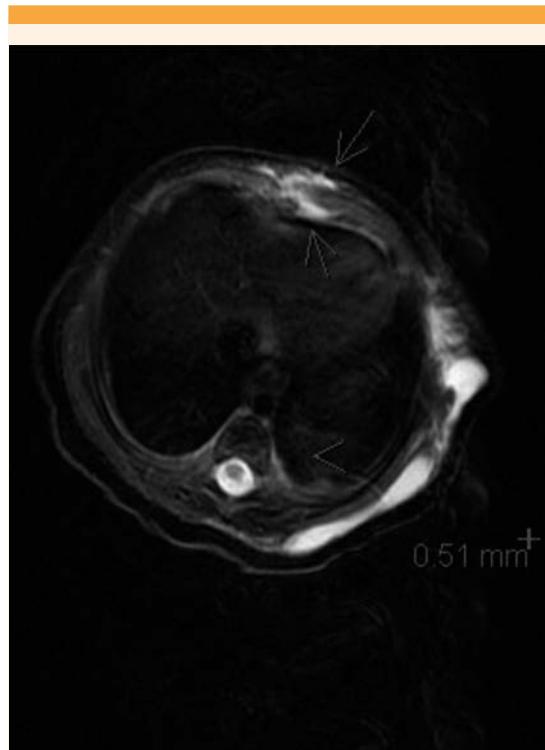
En la semana 40 + 2 del embarazo la paciente ingresó con diagnóstico de rotura prematura de membranas y culminó mediante fórceps por sospecha de pérdida del bienestar fetal. Se obtuvo una mujer, de 3975 g, Apgar 9/9 y pH de 7.30 de la arteria umbilical.

La valoración del servicio de Pediatría reportó la lesión como una tumoración blanda, que abarcaba desde la axila izquierda hasta la pelvis ipsilateral; ocupaba el hemiabdomen izquierdo y se extendía hasta la región lumbar izquierda; tenía una mácula violácea, de bordes definidos en el flanco-región lumbar izquierda, de aproximadamente 20 x 15 cm. La superficie del resto de la lesión era de color amarillo-verdoso. **Figura 5**

El día posterior al nacimiento, la resonancia magnética reportó una tumoración de gran tamaño, de partes blandas con varias localizaciones: en el tejido celular subcutáneo de la pared toraco-abdominal izquierda, en su vertiente superior y anterior izquierda, tenía afectación profunda de la musculatura, que se extendía por toda la pared abdominal izquierda (anterior, lateral y posterior), sobre pasando la línea media (**Figura 6**). En su vertiente anteromedial izquierda se observó un componente quístico profundo, intraabdominal ovoideo, de 3 x 2.3 x 6.8 cm



**Figura 5.** Caso 2 (recién nacida): tumoración blanda desde la axila izquierda hasta la pelvis ipsilateral, con ocupación en el hemiabdomen izquierdo y que se extiende a la región lumbar.



**Figura 7.** Resonancia magnética, caso 2: vertiente anteromedial izquierda con componente quístico profundo intraabdominal, que desplaza el parénquima hepático, sin infiltración.



**Figura 6.** Resonancia magnética, caso 2: lesión toraco-abdominal izquierda, con afectación profunda de la musculatura, que se extiende por toda la pared abdominal izquierda (anterior, lateral y posterior) y sobrepasa la línea media.

en sentido craneocaudal, que desplazaba el parénquima hepático sin infiltrarle (**Figura 7**). En la pared pélvica anterior había un pequeño

componente profundo intrapélvico prevesical y afectación lateral a la musculatura glútea. En la exploración se sospechó afectación retroperitoneal de predominio izquierdo; iniciaba en el abdomen y ocupaba el psoas izquierdo, incluso rodeaba la aorta posterior en esa región, con una extensión en sentido craneocaudal de 3.5 cm.

La recién nacida evolucionó favorablemente, por lo que se otorgó el alta a los 7 días de vida extrauterina, con estudios de control ambulatorio sugerentes de malformación linfático-venosa-capilar toraco-abdominal.

A los 6 meses de edad fue intervenida quirúrgicamente, con extirpación de la mayor parte



de la lesión, sin incidencias aparentes. Recibió trasfusión de un concentrado de hematíes por anemia. Después del alta hospitalaria se realizaron drenajes linfáticos seriados. A los 13 días del alta ingresó por infección de la herida quirúrgica, con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae complex*, además de anemia moderada, pero con evolución favorable después de implementar el tratamiento específico. A los seis meses del procedimiento quirúrgico la resonancia magnético objetivó: persistencia de la malformación vascular retroperitoneal, en situación paravertebral izquierda, que iniciaba en la cúpula hepática, con diámetro mayor de 2.5 cm en sentido craneocaudal y 1.7 cm en sentido transverso. También se observó un componente en la musculatura paravertebral posterior izquierda, además de un seroma posquirúrgico en el tejido celular subcutáneo profundo de la pared abdominopélvica izquierda, con realce periférico. La lesión continuó con escaso drenaje de material linfático desde la intervención.

A los dos años de edad se objetivó aumento de tamaño de la masa, por lo que se programó a una segunda cirugía, que consistió en resección parcial de la lesión. La paciente requirió trasfusión de un concentrado de hematíes. Un mes y medio después ingresó a la unidad hospitalaria por infección de tejidos blandos y hematoma en la región quirúrgica, que se complicó con anemia moderada.

La resonancia magnética, efectuada a los 3 años de edad, siguió reportando la malformación vascular mixta en el tejido celular subcutáneo de la región posterolateral izquierda, en la pared toraco-pélvica izquierda, además de un componente paravertebral izquierdo, desde la altura de D-9. Actualmente continúa en estudios de control en nuestro centro y permanece pendiente de un nuevo procedimiento quirúrgico. El desarrollo pondoestatural y psicomotor es adecuado para su edad.

## DISCUSIÓN

Los linfangiomas congénitos son tumoraciones poco frecuentes, se manifiestan a cualquier edad y pueden afectar diferentes partes del cuerpo; sin embargo, suelen localizarse en la cabeza y el cuello (75-80%), las axilas y el tronco (11%), las extremidades (11%), el abdomen y genitales (3%), y el mediastino (1%).<sup>3-6</sup> Las lesiones de los casos expuestos en este estudio no son habituales, incluso la incidencia relacionada con esa localización y extensión es poco reportada en la bibliografía.

Las malformaciones linfáticas son consecuencia de la disemбриogénesis del tejido vascular linfático. Esto se debe a la falla de anastomosis entre los vasos linfáticos durante la vida fetal<sup>1</sup> y se ha observado que los vasos ciegos se dilatan hasta formar un tumor quístico. Aunque la obstrucción del sistema linfático puede originarse durante la etapa fetal, los síntomas suelen pasar inadvertidos hasta el nacimiento o posterior a éste. El bloqueo quizás puede originarse por factores como: consumo de alcohol o infecciones virales durante el embarazo. No obstante, ninguna de las madres de este estudio contaba con esos factores de riesgo.

Los linfangiomas se dividen, según su aspecto macroscópico, en macro y microquísticos, y pueden manifestarse de forma aislada o combinarse con otras malformaciones vasculares (generalmente venosas o capilares). Clínicamente, las malformaciones vasculares linfáticas macroquísticas corresponden a grandes masas multilobuladas, cubiertas por piel normal o levemente azulada, que pueden aumentar de tamaño por episodios traumáticos o infecciosos. Al examen físico se observan formaciones blandas, no compresibles y no cambian de tamaño con la maniobra de Valsalva o la compresión venosa (como ocurre en pacientes con malformaciones vasculares venosas). Si bien son

lesiones asintomáticas, algunas veces pueden sangrar o infectarse, provocar dolor o aumento del volumen, pero en otras circunstancias, según su localización y tamaño, pueden causar obstrucción de la vía aérea o dificultad en la deglución o el habla.<sup>7</sup>

Aunque se trata de tumores benignos, suelen crecer rápidamente y provocar invasión local. El 50% se diagnostica al nacimiento y 90% es evidente a los 2 años de edad.<sup>8</sup> Generalmente son tratados por razones estéticas.

Las pacientes de este estudio tenían lesiones de gran tamaño, con componente mixto y crecimiento rápido en el tercer trimestre. Además, uno de estos tenía componente intra-abdominal, pero sin infiltrar o afectar algún órgano, como suele ser lo habitual. A pesar de la afectación tan amplia de la lesión, no se observaron complicaciones durante el embarazo, deterioro hemodinámico, retraso en el crecimiento fetal, ni consecuencias perinatales adversas; la evolución fue adecuada para la adaptación neonatal inmediata. Comparadas con otro caso, los autores reportaron deterioro hemodinámico después de un evento de hemorragia masiva intralesional, que provocó hipovolemia y anemia fetal grave.<sup>9</sup>

Los linfangiomas quísticos afectan a pacientes de uno y otro género;<sup>8</sup> sin embargo, la manifestación abdominal suele ser frecuente en hombres, con una relación de 2:3 vs 1:3 en mujeres.<sup>10</sup> Contario a este hecho, las pacientes de este estudio fueron niñas.

Esta alteración puede provocar malformaciones adicionales en la mayoría de los casos,<sup>5</sup> principalmente cardíacas, renales, del sistema nervioso central, esqueléticas y craneofaciales.<sup>11</sup> Cualquiera de estas variantes supone un factor de mal pronóstico. De igual forma, el riesgo de aneuploidías incrementa con el número de anomalías detectadas.<sup>12</sup> Finalmente, se

ha observado su manifestación en pacientes con síndrome de Noonan, Fryns, Robert, Cowhock, etc.<sup>5,13,14</sup> Sin embargo, los casos aquí reportados no mostraron anomalías estructurales, intrauterinas ni posnatales relacionadas. Tampoco se relacionaron con aneuploidías ni anomalías genéticas, quizás porque se trataba de una malformación aislada.

Después de descartar alteraciones concomitantes, el seguimiento ecográfico es decisivo. El aumento de tamaño, la compresión de órganos vecinos y el deterioro hemodinámico determinan el pronóstico fetal. La resonancia magnética es un estudio útil en pacientes con linfangiomas, pues define su extensión exacta, la afectación de órganos adyacentes y la coexistencia de alteraciones adicionales, sobre todo cuando el ultrasonido es limitado en madres con obesidad y fetos con disminución de líquido amniótico, localizaciones poco habituales, entre otros factores.<sup>15</sup>

La incorporación de la ecografía tridimensional y los programas de cómputo (VOCAL) han permitido una mayor capacidad de análisis y delimitación de estructuras fetales o lesiones. Su implementación en este tipo de malformaciones es importante para establecer el diagnóstico y proporcionar asesoría médica. Las imágenes multiplanares permiten una evaluación detallada de la extensión de las lesiones y su relación con los órganos vecinos. Su aplicación en nuestros casos permitió a las madres comprender las características y el alcance de la anomalía.<sup>16</sup>

En ambos casos el diagnóstico se estableció mediante ecografía y la resonancia magnética funcionó como estudio complementario para la confirmación.

El tratamiento de las malformaciones linfáticas requiere de intervención multifocal y multidisciplinario, con prioridad en la calidad de vida



del paciente. El tratamiento de elección en pacientes con malformación vasculo-linfática, particularmente la forma macroquística<sup>8</sup>, consiste en intervención quirúrgica. Sin embargo, puesto que requiere grandes resecciones y las recidivas son frecuentes, actualmente se practican técnicas de radiología intervencionista. La conducta expectante es una opción razonable en caso de no existir afectación estética, deficiencia funcional o síntomas asociados. La escleroterapia se recomienda en pacientes con lesiones macroquísticas.<sup>8</sup> La cirugía es importante en los casos con obstrucción de la vía aérea, después de la escleroterapia no exitosa, y en pacientes con enfermedad microquística. Algunos estudios sugieren buenos resultados con la ablación por radiofrecuencia en pacientes con malformaciones linfáticas bucales y la utilización de láser en lesiones cutáneas. No obstante, se requieren tratamientos más efectivos en estos casos.<sup>17,18</sup>

El pronóstico de los linfangiomas diagnosticados prenatalmente es malo. La mortalidad varía de 50-100%. La recurrencia de las lesiones es posible, pero poco probable para las que se han extirpado por completo.<sup>19</sup> En general, la evolución de las pacientes de nuestro estudio ha sido buena, en una de ellas se extirpó exitosamente la lesión y en la otra no fue posible resecarla en su totalidad, por lo permanece pendiente de una nueva intervención quirúrgica por recidiva. Las infecciones, al menos en nuestro caso, representaron una complicación sobreañadida, aunque sin repercusión para los neonatos.

## CONCLUSIÓN

La ecografía es un estudio decisivo para la detección y el diagnóstico de linfangiomas fetales. El estudio y la asesoría genética son imprescindibles en pacientes embarazadas con sospecha de estas alteraciones.

## REFERENCIAS

1. Li Y, et al. Hemolymphangioma of the waist: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015;9(6):2629-32. DOI: 10.3892/ol.2015.3071
2. Landing BH, Farber S. Tumors of the cardiovascular system. In: *Atlas of tumor pathology*. 2nd ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1956;124-138.
3. Martínez-Medel J, et al. Linfangioma quístico sin otras anomalías asociadas. *Clin Invest Gin Obst* 2009;36(2):76-80. DOI: 10.1016/j.gine.2008.03.001
4. Gómez E, et al. Perinatal outcome in large fetal lymphangiomas diagnosed prenatally. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(3):353. Poster presentation 14.22 ISUOG World Congress.
5. Goncalves LF, et al. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome presenting as massive lymphangiohemangioma of the thigh: prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:537-41. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00040.x
6. Schild RL, et al. Three-dimensional ultrasound of a massive fetal lymphangioma involving the lower extremity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:547-51. DOI: 10.1002/uog.915
7. O TM, et al. Lymphatic malformation of the airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(1):156-60. DOI: 10.1177/0194599813485065
8. Cho BC, et al. Cervicofacial lymphatic malformations: a retrospective review of 40 cases. *Arch Plast Surg* 2016;43(1):10-8. DOI: 10.5999/aps.2016.43.1.10
9. Tachibana D, et al. Flow velocity waveforms of the ductus venosus and atrioventricular valves in a case of fetal hemangiolympangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;46(6):744-45. DOI: 10.1002/uog.14848
10. Fontirroche-Cruz RP, et al. Linfangioma quístico abdominal. A propósito de dos casos pediátricos. *Mediciego* 2010;16(Supl 1). [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16\\_supl1\\_10/pdf/t14.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16_supl1_10/pdf/t14.pdf)
11. Howarth ES, et al. Population-based study of the outcome following the prenatal diagnosis of cystic hygroma. *Prenat Diagn* 2005;25:286-291. DOI: 10.1002/pd.1100.
12. Nicolaides KH, et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-7.
13. Tanriverdi HA, et al. Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(1):40-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.04.005
14. Ganapathy R, et al. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma. *Prenat Diagn* 2004;24:965-8. DOI: 10.1002/pd.991
15. Pan X, et al. Two cases of hemolymphangioma in the thoracic spinal canal and spinal epidural space on MRI:

- the first report in the literature. Medicine (Baltimore) 2017;96(52):e9524. DOI: 10.1097/MD.00000000000009524
16. Paladini D, et al. Cavernous lymphangioma of the face and neck: prenatal diagnosis by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:300-2. DOI: 10.1002/uog.1972
17. Bagrodia N, et al. Management of lymphatic malformations in children. Curr Opin Pediatr 2015;27(3):353-363. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000209
18. Zhong PQ, et al. Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;86(2):139-44.
19. Luzzatto C, et al. Further experience with OK 432 for lymphangiomas. Ped Surgery Int 2005; 21: 969. DOI: 10.1007/s00383-001564-9.

## CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de Referencia que incluya número DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

### REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2017;25(11):239-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgynae.2015.04.015>