

Tratament cu bleomicină pentru limfangioame

Zs. Kertész¹, G. Bălă², Ș. Bancu³, H. Gozar², G. Virgil¹, E. Horváth⁴, Z. Pávai⁵

¹Chirurgie Pediatrică, U.M.F. Târgu-Mureș

²Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență Târgu-Mureș

³Chirurgie, U.M.F. Târgu-Mureș

⁴Laborator de Anatomie Patologică, U.M.F. Târgu-Mureș

⁵Anatomie, U.M.F. Târgu-Mureș

Rezumat

Limfangioamele sunt malformații congenitale rare ale sistemului limfatic, care interesează tegumentul și țesutul subcutanat. Dintre diferitele tipuri de tratament, excizia chirurgicală a fost preferată. Există o rată înaltă de recidivă datorită faptului că limfangioamele tind să infiltreze țesuturile înconjurătoare. Bleomicina este un antibiotic citotoxic antitumoral, care cauzează modificări de ADN. A fost deasemenea utilizat cu succes în tratamentul de injecție intralezională a hygromei chistice și a hemangioamelor, bazat pe efectul sclerizant asupra endoteliului vascular. Raportăm cazurile a cinci pacienți, cu limfangiom congenital, localizat la nivelul membrului inferior, regiunea cervicală și latero-toracală, tratați cu injecții intralezionale cu bleomicină repetate. Indicația de tratament a fost dată, în primul rând, de localizarea acestor leziuni, respectiv de infiltrarea țesuturilor vitale înconjurătoare, care fac excizia chirurgicală completă imposibilă. Doza de bleomicină injectată intralezional, nu a depășit 0,5-1 mg/kgcorp, și a fost administrată repetat la intervale de 4 săptămâni. La fiecare pacient tratat a apărut rezoluție completă (n=4) sau ameliorare semnificativă (n=1). Nu a fost necesară aplicarea altui tratament și nu am observat reacții adverse locale sau generale. Cu această metodă ne-am propus să tratăm în mod eficient

aceste malformații congenitale, evitând nevoia de intervenție chirurgicală primară invazivă și regimurile de tratament sistemic. Față de alte metode, injectarea intralezională de bleomicină, are un risc minim de efecte secundare (ulcerații, fibroză pulmonară).

Cuvinte cheie: limfangiom, injectare bleomicină

Abstract

Bleomycin treatment for lymphangioma

Lymphangiomas are uncommon congenital malformations of the lymphatic system, that involve the skin and subcutaneous tissues. Of the several types of treatment, surgical excision has been the preferred. There is a high recurrence rate because lymphangiomas tend to infiltrate the surrounding tissues. The bleomycin is a cytotoxic antitumoral antibiotic, that causes modifications of DNA. It has been also successfully used in intralesional injection treatment of cystic hygromas and haemangiomas, based specifically on a high sclerosing effect on vascular endothelium. We report the cases of five patients, with congenital lymphangioma, localized on the leg, in cervical and latero-thoracal region, treated with repeated intralesional bleomycin injections. The treatment indication was given by the location of this lesions and the infiltration of the surrounding vital tissues, that made the complete surgical excision impossible. Intralesional injection of bleomycin into the lymphangiomas was given at a dose, not exceeding 0,5 mg/ kg of body weight, at intervals of 4 weeks. Complete resolution (n=4) or significant improvement (n=1) occurred

Correspondență: Kertész Zsuzsánna
Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență
Târgu-Mureș
Gheorghe Marinescu nr.50, Tg.Mureș, Romania
E-mail: kzsana@yahoo.com

in all patients treated. No other treatment was needed. We didn't notice local or general adverse effects. With this method we set the purpose to treat effectively this congenital malformations, obviating the need for invasive primary surgery or systemic treatment regimens. Toward other methods, intralesional bleomycin injections have a minimal risk of side effects (ulceration, pulmonary fibrosis).

Key words: limphangiomas, intralesional bleomycin injections

Introducere

Limfangioamele, descrise pentru prima oară de Redenbacker (1828), sunt de obicei prezente la naștere sau apar în primele luni de viață. Pot fi situate în orice regiune anatomică dar au o predilecție pentru axilă, gât, partea proximală a membrilor și limbă. Au fost de asemenea descrise leziuni, care implică pleoapele și conjunctiva, respectiv tegumentul genital la sexul feminin și masculin. (1) Formele clinice cu vezicule mari, pot cauza obstacole la naștere. Leziunea constă din numeroase vezicule mici, cu capsulă subțire, căptușită de celule endoteliale, și conține de obicei lichid limfatic clar. Potrivit lui Whimster, procesul patologic de bază, este o colecție de cisterne limfatice în planul subcutanat profund. Aceste cisterne sunt separate de rețeaua normală de vase limfatice, dar ele comunică cu veziculele limfatice superficiale, prin canale limfatice verticale dilatate. Whimster a presupus că aceste cisterne ar putea rezulta dintr-un sac limfatic primitiv, care în timpul dezvoltării sale embrionale, nu reușește să se conecteze cu restul sistemului limfatic. (2)

Deși diferite varietăți frecvent coexistă, limfangioamele au fost clasificate în 3 grupe: I. Limfangiomul simplu compus din canale limfatice cu pereți subțiri, de mărimea capilarelor; II. limfangiomul cavernos și III. limfangiomul chistic/ hygroma compus din chisturi, cu un diametru de câțiva mm la câteva cm. (3)

Caracterizate de creșterea rapidă după naștere, aceste leziuni nu involuează și continuă să crească în timp, comprimând structurile adiacente, provocând simptome suplimentare (tulburări funcționale: de înghițire, respirație). Extinderea rapidă poate fi rezultatul unei infecții sau a unui traumatism al regiunii. (4)

Deși excizia chirurgicală a fost modalitatea tradițională de tratament, prezența unor structuri importante în vecinătatea limfangiomului și infiltrarea țesuturilor înconjurătoare, face disecția dificilă, și datorită acestuia există o rată mare de recurență. (3)

Bleomicina este un antibiotic citotoxic anti-tumoral, descoperit de Umezawa în 1996 (5); manifestă un efect dublu asupra țesuturilor umane, în sensul că poate induce degradarea ADN-lui (6), respectiv are un efect specific sclerozant asupra endoteliului vascular. Acest efect negativ sclerozant, a fost utilizat inițial de Yura, în tratarea pacienților cu hygroma chistică prin injectare intralezională de bleomicină în 1977 (7,8).

Material și Metodă

În Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică Târgu-Mureș, în perioada octombrie 2008 - aprilie 2010, cinci pacienți, cu vârsta între 1 lună și 5 ani, prezentând limfangioame congenitale localizate la nivelul membrilor, a regiunii cervicale și latero-toracice, au fost tratați cu injectări repetate de bleomicină intralezionale. Indicația de tratament a fost dată de localizarea acestor leziuni și de infiltrarea țesuturilor înconjurătoare, care fac disecția dificilă și excizia chirurgicală completă imposibilă.

Părinții copiilor supuși terapiei cu bleomicină, au semnat consimțământ informat înainte de începerea tratamentului.

Bleomicina pulbere (Bleocin 15mg) a fost diluat cu 15 ml de ser fiziologic (diluție 1mg/ml). Doza maximă de injectare a fost limitată la 0,5-1 mg/kg, și a variat în funcție de mărimea leziunii.

După examinarea clinică și investigațiile preliminare de sânge, s-a aspirat cât posibil din limfangiom sub anestezie generală, cu luarea precauțiilor aseptice. Acul de aspirație a fost păstrat pe loc și soluția de bleomicină a fost injectată intralezional. Leziunile multiloculare au fost aspirate în mai multe locuri, astfel încât să se obțină decomprimarea cât mai mult posibilă a leziunii înainte de injectare. Injectarea a fost urmată de aplicarea de presiune locală, timp de câteva secunde.

Pacienții au fost ținuți pe secție timp de câteva ore după injectare și lăsați acasă cu instrucțiunea să se întoarcă imediat în caz de apariție de simptome locale sau generale. Dacă injectarea nu s-a soldat cu rezultatul adecvat, s-a repetat după patru săptămâni. O durată de 30 de zile s-a dovedit a fi în concordanță cu schimbările preconizate în limfangiom, pentru a determina nevoia de re-injectare. De obicei, o schimbare în dimensiunea și aspectul leziunii nu este detectabilă până când a treia injecție nu a fost finalizată.

Fotografiile colorate au fost făcute la fiecare pacient înainte, în timpul și după finalizarea tratamentului.

Rezultate

Caz 1

Pacient de sex feminin, în vârstă de 3 luni, prezentând limfangiom latero-cervical stâng (Fig. 1A). A fost inițiat tratament intralezional de bleomicină, și Fig. 1B arată rezultatul după patru injecții: limfangiomul a dispărut complet, nu a fost necesar alt tratament. A rămas piele în exces în regiunea latero-cervicală, care nu a necesitat intervenție chirurgicală.

Caz 2

Pacient de sex masculin, în vârstă de doi ani, prezentând limfangiom latero-toracic drept (Fig. 2A). De asemenea patru injecții au fost necesare pentru a finaliza rezoluția leziunii (Fig. 2B).

Caz 3

Pacient de sex feminin, în vârstă de 1 lună, cu limfangiom

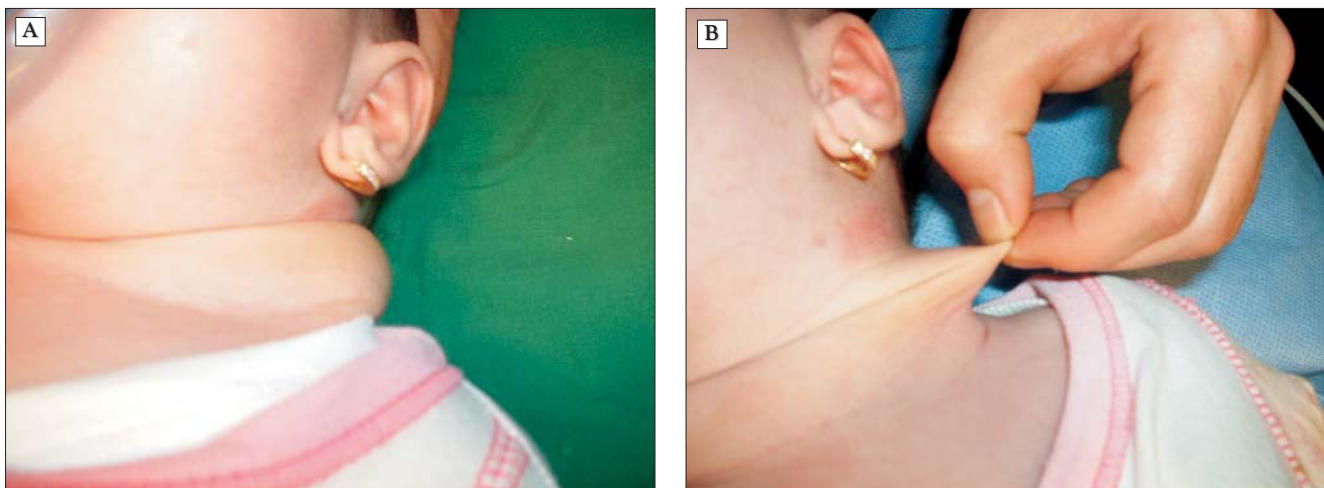


Figura 1. A. Limfangiom latero-cervical stâng înainte de tratament. B. După 4 injecții de bleomicină

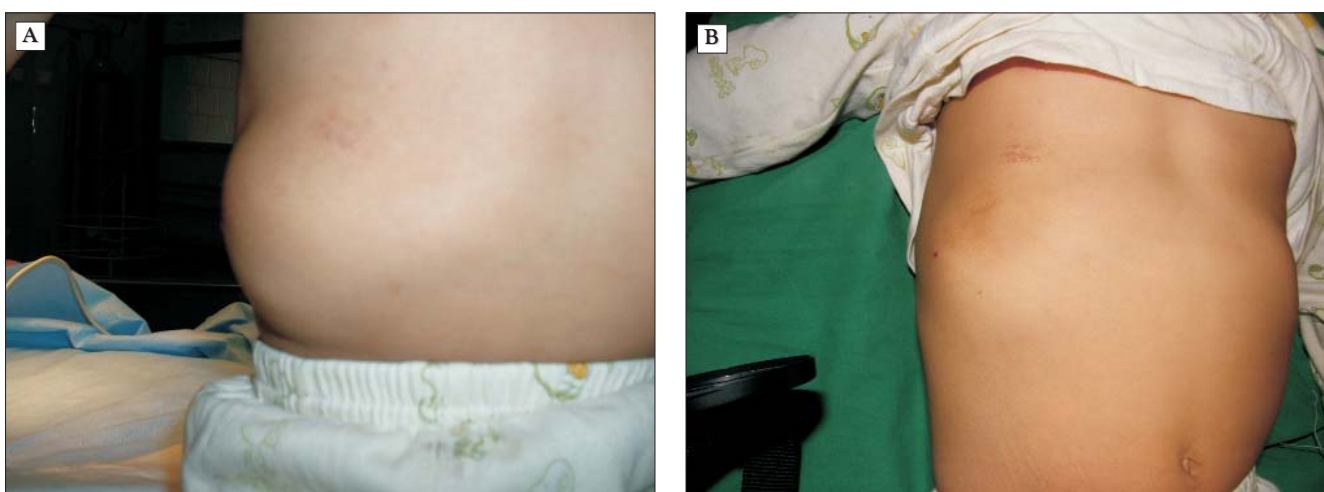


Figura 2. A. Limfangiom latero-toracic drept. B. După tratament (4 injecții)

latero-cervical drept. Leziunea a dispărut după patru injecții intralezionale de bleomicină. După 1 an, pacienta se reinternează în clinica noastră, prezentând din nou o formațiune tumorală în regiunea latero-cervicală dreaptă (Fig. 3A). Două injecții au fost necesare pentru tratarea acestei recidive (Fig. 3B).

Caz 4

Pacient de sex masculin în vârstă de 1 an, prezentând limfangiom la nivelul gambei drepte, care infiltrază piciorul și mai ales țesuturile subcutanate plantare (Fig. 4A). După cinci injecții intralezionale de bleomicină, regresia în dimensiune a leziunii a fost între 80 la 90% (Fig. 4B).

Caz 5

Pacient de sex masculin, în vârstă de 5 ani, cu limfangiom latero-toracic stâng, la care au fost necesare patru injecții, pentru a obține rezoluția leziunii.

Reducerea în dimensiune a masei tumorale s-a observat de regula într-un interval de 4 săptămâni - 4 luni, iar numărul de injecții la fiecare pacient a variat de la 1-6.

La patru pacienți am obținut dispariția completă a leziunii, iar la un pacient s-a văzut reducerea semnificativă a limfangiomului, după terapia intralezională.

Nu a fost nevoie de intervenție chirurgicală, rezultatul cosmetic a fost satisfăcător.

Nici unul dintre acești pacienți, nu a dezvoltat complicații sistemice grave sau simptome pulmonare.

Discuții

Limfangioamele sunt rare, reprezintă 4% din toate tumorile vasculare și aproximativ 25% din toate tumorile benigne vasculare la copii (2).

Diagnosticul bazat pe istoricul bolii și examenul fizic al pacientului este corect în mai mult de 90% din cazuri.

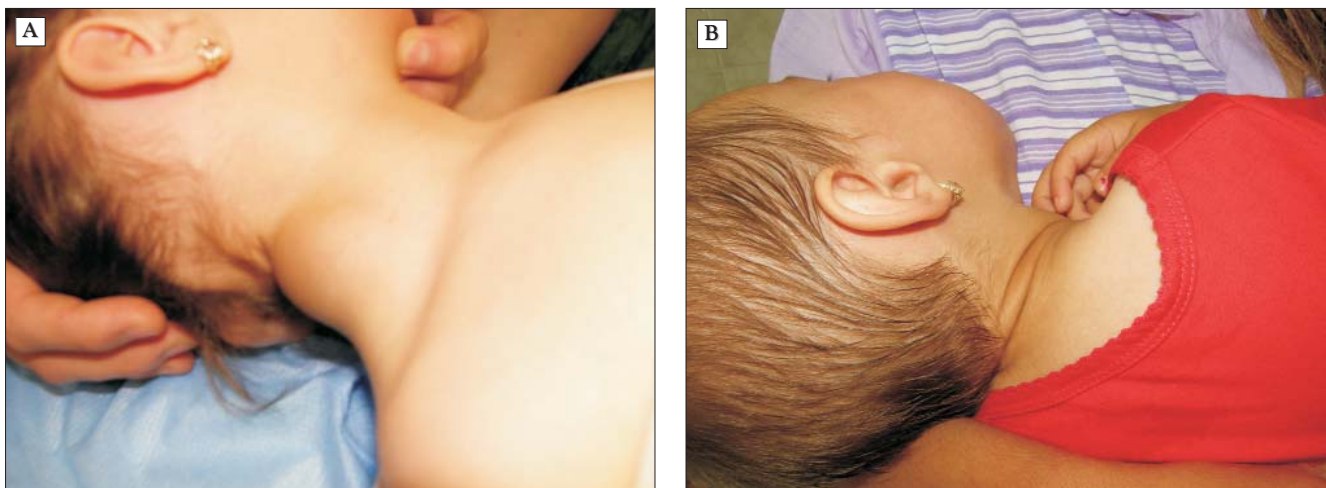


Figura 3. A. Recidivă latero-cervicală dreaptă. B. După 2 injecții de bleomicină

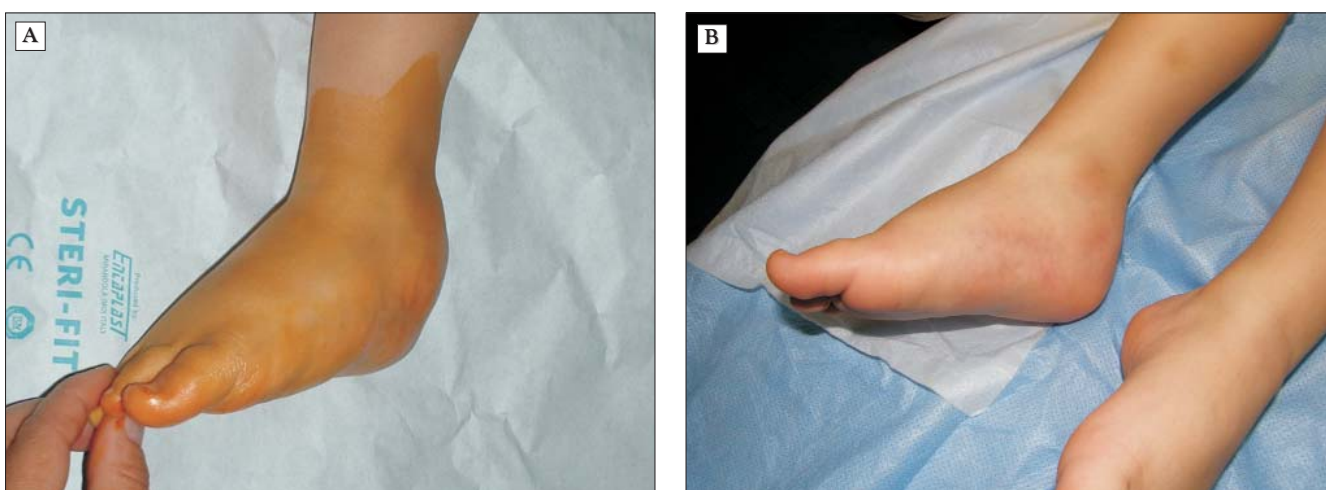


Figura 4. A. Pacient cu limfangiom la nivelul membrului inferior drept. B. Reducerea semnificativă a leziunii după 5 injecții de bleomicină

Nici una din metodele de tratament pentru gestionarea limfangioamelor, inclusiv rادیu sau iradierea, aspirația și excizia chirurgicală, nu au avut succes. De fapt, tratamentul prin iradiere nu este recomandat din cauza mortalității care rezultă de pe urma infecției. Cu tratament chirurgical, există o mare rată de recurență, deoarece îndepărtarea tuturor țesuturilor în cauză este foarte dificilă. În general, aceste tumori se extind în mai multe regiuni anatomice adiacente și sunt predispuse să reapară. Tumorile care sunt limitate la nivelul dermului superficial, sunt mai susceptibile la excizia chirurgicală, care este asociată cu o rată ridicată de succes. Limfangioamele cervicale, faciale și axilare sunt zone importante cosmetice. Excizia chirurgicală poate provoca complicații ca paralizie, plăgi infectate și cicatrici reziduale. Prin urmare, opțiunea ne-chirurgicală este metoda de tratament preferată (9). Aceasta include crioterapie, scleroterapie și cauterizare. De asemenea a fost încercată vaporizarea cu un laser de dioxid de carbon, cu rezultate

foarte bune (10). O nouă opțiune terapeutică pentru limfangiomul circumscris este scleroterapia cu serul fiziologic hipertonic 23,4% (11).

Utilizarea intralezională de OK-432 (Picibanil) este un tratament nou și eficient pentru leziunile macrochistice (12), dar răspunsul leziunilor microchistice sau cavernoase la OK-432 a fost nefactorabilă (13).

Soluția intralezională de bleomicină a fost eficientă în rezolvarea limfangioamelor la 80% dintre copii (9), rezultatele noastre sunt comparabile cu cele descrise în literatură. Doza de bleomicină este mult mai mică decât cea, care ar putea provoca toxicitate pulmonară. Incidența complicațiilor în urma utilizării de bleomicină a fost minimă. Acestea sunt legate în special, de reacții la locul de injectare: febră, roșeață și durere, care dispar rapid și nu provoacă sechele pe termen lung (9). Alte reacții adverse descrise în literatura de specialitate sunt: pierderea tranzitorie parțială a părului (care se rezolvă complet după întreruperea protocolului de tratament), celulită, fibroză

pulmonară (raportat la unii pacienți aflați sub tratament oncologic, după doze mari cumulate de bleomicină intravenoasă; prin încetarea imediată a tratamentului, în caz de semne clinice ale unei posibile toxicități, manifestările pulmonare s-au dovedit a fi reversibile) (7).

Injectarea intralezională de bleomicină este o opțiune de tratament non-chirurgicală, pentru aceste malformații vasculare, fără prejudiciu la structurile adiacente, respectiv cicatrici chirurgicale, precum și cu un risc minim de efecte secundare.

Bibliografie

1. Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press (Lyon); 2006. p. 247.
2. Schwartz RA, Fernandez G. Lymphangioma. *eMedicine Dermatology*. 2009;10:86-806.
3. Mahayan JK, Bharathi V, Chowdhary SK, Samujh R, Menon P, Rao K. Bleomycin as Intralesional Sclerosant for Cystic Hygromas. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2004.
4. Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan RG. Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*. 2008;43(5):869-73.
5. Umewaza H. Purification of Bleomycins. *J Antibiot*. 1966; 19:21-215.
6. López-Larraz D, De Luca JC, Bianchi NO. The kinetics of DNA damage by bleomycin in mammalian cells. *Mutat Res*. 1990;232(1):57-61.
7. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu GO. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int*. 2004;19(12):766-73. Epub 2004 Jan 22.
8. Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N, Shibata K. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Nippon Geka Hokan*. 1977; 46(5):607-14.
9. Saddal NS, Sharif A, Ahmad S, Mirza F, Akhtar N, Haq A, et al. Intralesional bleomycin injection: A primary therapy for peripheral lymphangiomas. *Pak J Med Sci*. 2007;23(2):220-2.
10. Haas AF, Narurkar VA. Recalcitrant breast lymphangioma circumscriptum treated by UltraPulse carbon dioxide laser. *Dermatol Surg*. 1998;24(8):893-5.
11. Bikowski JB, Dumont AM. Lymphangioma circumscriptum: treatment with hypertonic saline sclerotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):442-4.
12. Ahn SJ, Chang SE, Choi JH, Moon KC, Koh JK, Kim DY. A case of unresectable lymphangioma circumscriptum of the vulva successfully treated with OK-432 in childhood. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5 Suppl):S106-7.
13. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka A. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg*. 2007;42(2):386-9.