



## Escleroterapia con bleomicina en el tratamiento de malformación linfática microquística

### Sclerotherapy with bleomycin in the treatment of microcystic lymphatic malformation.

Héctor Luis Echeagaray-Sánchez, Jorge Eduardo Del Bosque-Méndez, Omar Antonio Soto-Becerril, Edgar Hernández-Abarca, Carlos Alfredo Gómez-De la Cruz

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las malformaciones linfáticas son una anomalía en el desarrollo embriológico que propicia alteraciones en el endotelio de los vasos linfáticos. En 50% se detectan en el nacimiento, más de 60% afecta la cabeza y el cuello con predominio en la cavidad oral (75%), sobre todo el subsitio de la lengua oral. El tratamiento de elección es la intervención quirúrgica; sin embargo, la escleroterapia se considera un tratamiento de primera línea con excelentes resultados y disminución de las morbilidades que conlleva un procedimiento quirúrgico, ya sea por la extensión de la lesión, la edad del paciente o la relación con estructuras vitales.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 37 años, quien refirió aumento de volumen en un tercio anterior de la lengua oral desde el nacimiento. Con estudio de anatomía patológica a los dos meses de vida se estableció el diagnóstico clínico de linfangioma. A la edad de 34 años la paciente declinó el tratamiento quirúrgico, por lo que se le propuso escleroterapia con bleomicina, con la que obtuvo buena respuesta.

**CONCLUSIONES:** La bleomicina intralesional para el tratamiento de malformaciones linfáticas es un método terapéutico seguro con resultados aceptables.

**PALABRAS CLAVE:** Bleomicina; malformación linfática; escleroterapia.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Lymphatic malformations are developmental anomalies consisting of abnormally formed lymphatic vessels; 50% of these lesions are diagnosed at birth, more than 60% affect head and neck region, most frequently in oral cavity (75%) and the oral tongue is the predominant subsite. The primary treatment for lymphatic malformations is surgical excision. Some literature recommends sclerotherapy as first-line treatment for lymphatic malformations, because of acceptable results and less comorbidities when compared to surgical excision which carries higher complication rate associated with extension, age of the patient and relation with vital structures.

**CLINICAL CASE:** A 37-year-old female patient, who referred increased volume in one third anterior of oral tongue since birth. With pathological anatomy study at two months of life it was diagnosed lymphangioma. At age of 34 years, patient refused surgical treatment, thus, sclerotherapy with bleomycin was proposed, with which obtained a good response.

**CONCLUSIONS:** Intralesional bleomycin is a safe and effective treatment of lymphatic malformations showing acceptable results.

**KEYWORDS:** Bleomycin; Lymphatic malformation; Sclerotherapy.

Departamento de Oncología Quirúrgica de Cabeza y Cuello, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 4 de marzo 2019

**Aceptado:** 7 de octubre 2019

#### Correspondencia

Héctor Luis Echeagaray Sánchez  
chegahles@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Echeagaray-Sánchez HL, Del Bosque-Méndez JE, Soto-Becerril OA, Hernández-Abarca E, Gómez-De la Cruz CA. Escleroterapia con bleomicina en el tratamiento de malformación linfática microquística. An Orl Mex. 2019 octubre-diciembre;64(4):229-233.

## ANTECEDENTES

Las malformaciones linfáticas son secuestros de vasos linfáticos secundarios a anomalías en el desarrollo embriológico que suelen manifestarse durante la sexta y décima semanas de gestación.<sup>1</sup> La clasificación actual se basa en características morfológicas macroquísticas, microquísticas y mixtas debido a sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas.<sup>2</sup> El tratamiento de elección de las malformaciones vasculares sigue siendo la cirugía; sin embargo, conlleva gran morbilidad debido a que el sitio más afectado es la cabeza y el cuello (hasta 60%) y en 75% de estos casos afecta la vía aero-digestiva. Sin embargo, desde hace 30 años la escleroterapia es una alternativa que algunos estudios consideran tratamiento de primera línea.<sup>3</sup> Existen varios medicamentos para realizar escleroterapia, como: etanol puro, OK-432, tetradecil sulfato de sodio, doxiciclina, bleomicina, dextrosa a 50%, tetraciclina.<sup>4</sup> La bleomicina es un tratamiento dirigido contra los vasos linfáticos con generación de fibrosis e inflamación en el sitio de administración, tiene pocos efectos adversos y buenos resultados en lesiones macroquísticas y microquísticas.<sup>5</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años, quien refirió aumento de volumen en un tercio anterior de la lengua oral desde el nacimiento. Con estudio de anatomía patológica a los dos meses de vida se estableció el diagnóstico clínico de linfangioma. La madre de la paciente no aceptó el tratamiento y abandonaron el seguimiento médico durante la infancia y la adolescencia. A la edad de 34 años comenzó con disnea de grandes esfuerzos, misma que progresó a la edad de 36 años a medianos esfuerzos. En agosto de 2018 la paciente acudió al servicio de urgencia del Hospital Juárez de México por disnea de pequeños esfuerzos. En términos clínicos, se

observó la cavidad oral con lesión exofítica, con múltiples lesiones vasculares y de aspecto quístico, con ocupación de 80% de la cavidad oral y extensión a la base de la lengua, obstrucción orofaríngea de 60% con aumento del piso de la boca, se palpó sólido sin fluctuaciones, con fijación de la lengua sin posibilidad de propulsión ni lateralización. Se realizó gasometría arterial con diagnóstico de insuficiencia respiratoria tipo II. Se hizo tomografía simple y contrastada de cuello, que se complementó con una angiografía con reporte de tumoración en el piso de la boca y la lengua con densidad similar a tejidos blandos, con obstrucción de la orofaringe de 90% y reforzamiento discreto con bordes irregulares y crecimiento submucoso y exofítico en la cavidad oral y la orofaringe. Las arterias linguales y el resto mostraron aporte vascular sin anomalías (**Figura 1**). Debido a que la paciente tenía imposibilidad para extensión cervical y vía aérea difícil, se realizó traqueostomía y gastrostomía en quirófano. En el quirófano se revisó la cavidad oral y la orofaringe y se encontró una tumoración sólida con afectación de la base de la lengua, pilares palatoglosos y con extensión hasta la vallécula sin obstrucción del vestíbulo laríngeo. La estancia hospitalaria de la paciente fue de tres días. En consulta externa permaneció en vigilancia y se propuso glosectomía total con resección del piso de la boca y supraglotoplastia, con reconstrucción compleja a través de rotación de colgajo de pectoral mayor e injerto microvascular. La paciente declinó el tratamiento. Se propuso escleroterapia con bleomicina. La paciente aceptó los riesgos y complicaciones del procedimiento y se inició con la primera dosis el 10 de septiembre de 2018. Antes de cada dosis se realizó un ultrasonido Doppler de cuello con foco en el piso de la boca para valorar los componentes micro-macroquísticos y planificar el sitio de la aplicación, así como la respuesta al tratamiento. Se seleccionaron los sitios con mayor volumen clínico con confirmación ultrasonográfica y se calculó la dosis



**Figura 1.** Arteriografía cervical en corte sagital. Incremento de volumen del piso de boca y la cavidad oral con obstrucción de la vía aero-digestiva a nivel de la orofaringe.

de bleomicina (0.5 mg/kg/sesión)<sup>5</sup> con dosis máxima de 15 UI; se mantuvo un margen de seguridad en la dosis administrando 10 UI con valoración dosis-respuesta (por tratarse de una zona altamente vascularizada con el objetivo de reducir su absorción al torrente sanguíneo) en cada aplicación con intervalo de cuatro semanas entre cada dosis. Se aplicó premedicación 30 minutos antes de cada sesión con dexametasona intravenosa (8 mg), paracetamol intravenoso (1 g) y se instiló lidocaína con epinefrina a 2% en el sitio de aplicación; 10 minutos después se administraba bleomicina de 10 UI en cada aplicación con intervalo de cuatro semanas entre cada dosis. Al momento de la aplicación: 1) se comprobó ausencia de acceso vascular; 2) se aspiró el contenido quístico de la lesión

y se administró el medicamento; 3) en caso de ausencia de contenido quístico de la lesión, se realizaba una introducción oblicua de la aguja para favorecer la permanencia del medicamento en el sitio.

Se realizaron cinco aplicaciones con respuesta moderada con reducción de 70% de la lesión inicial; posterior a las primeras tres dosis se realizó decanulación de traqueostomía y retiro de sonda de gastrostomía, al finalizar la quinta sesión la paciente mostró cambios estéticos significativos (**Figura 2**). En la valoración posterior a la quinta semana no se observaron cambios en el ultraso-



**Figura 2.** Cuadro comparativo de la evolución clínica de la paciente con fotografías frontales, de perfil y de la cavidad oral. **A.** Previo a la primera dosis. **B.** Posterior a la tercera dosis. **C.** Posterior a la quinta dosis.

nido Doppler, por lo que no se administró una sexta aplicación. Actualmente la paciente está integrada a sus actividades rutinarias con mejoría en su calidad de vida y resultados funcionales y estéticos adecuados.

## DISCUSIÓN

Las malformaciones linfáticas son secuestros del tejido linfático durante el desarrollo del mismo con predominio en la cabeza y el cuello. El 50% de las lesiones se identifica desde el nacimiento y hasta 90% en los primeros dos años de vida. El 60% de estas lesiones afectan la cabeza y el cuello. Existen tres tipos diferentes según su morfología: microquísticas que contienen tejido linfático anormal con alto contenido de componente lipídico y fibroso (diámetro < 1 cm). Las lesiones macroquísticas tienen quistes únicos o escasos de gran tamaño con loculaciones (diámetro > 1 cm). Las malformaciones linfáticas combinadas contienen características de ambos.<sup>6</sup> Otra clasificación considera los tipos: capilares, cavernosos y linfangiomas quísticos.<sup>7</sup> La incidencia es de uno por cada 2000-4000 nacidos vivos, su causa aún se desconoce; sin embargo, se sabe que las lesiones ocurren entre la sexta y décima semanas de gestación.<sup>2,8</sup>

Los principales estudios necesarios para su evaluación son el ultrasonido, la tomografía computada y la resonancia magnética. La localización más frecuente en la cabeza y el cuello es la cavidad oral (75%), la orofaringe (35%) y el espacio parafaríngeo (30%). La respuesta al tratamiento de los pacientes se clasifica en tres tipos: buena (disminución mayor de 90% de la lesión), moderada (disminución de 50 a 90% de la lesión) o baja (disminución menor de 50%).<sup>5</sup>

El tratamiento estándar de estas lesiones es quirúrgico, pero la extirpación de estas lesiones en su totalidad no siempre es posible debido a la extensión y las potenciales complicaciones.

La mejor alternativa a la cirugía es la escleroterapia. La estructura del endotelio en los linfangiomas los hace vulnerables a infecciones e irritantes químicos, llevándolos a un estado de regresión. Los agentes esclerosantes más prescritos son: etanol puro, OK-432, tetradecil sulfato de sodio, doxiciclina, bleomicina, dextrosa a 50%, tetraciclina. En Estados Unidos la doxiciclina es ampliamente prescrita, así como el OK-432, que es de difícil obtención en México. Las malformaciones linfáticas tienen buena respuesta a este tratamiento, principalmente las que tienen morfología macroquística y mixta; existen estudios que mencionan respuesta desfavorable del OK-432 en las lesiones microquísticas.<sup>7</sup>

La bleomicina es otro agente prescrito ampliamente para la escleroterapia. Okada y colaboradores estudiaron en pacientes con malformaciones linfáticas macroquísticas la administración de bleomicina; encontraron ausencia de tejido linfático, abundante infiltración de linfocitos y otras células inflamatorias, así como proliferación de tejido conectivo en el área de la aplicación. Las complicaciones potenciales de la escleroterapia con bleomicina incluyen: fiebre, ulceración, anorexia, vómito y celulitis. Las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes, pero pueden ocasionar mortalidad, por lo que suelen acompañarse de la administración de dexametasona.<sup>5</sup> Existen otros protocolos que combinan los fármacos o los esquemas de aplicación.<sup>5,8,9</sup>

En general, se reporta éxito alto con la administración de bleomicina para el tratamiento de las malformaciones linfáticas, con alivio completo incluso de 50-80%; es mayor en los higromas quísticos y menor en las malformaciones linfáticas microquísticas<sup>10</sup> y con reportes de efectividad de hasta 97% con tasas curativas de 86.5%, resultados que dependen del tamaño y de que sean lesiones únicas o múltiples.<sup>11</sup>



La paciente tenía una lesión microquística con múltiples focos y con daño de varios subsitios de la cavidad oral y la orofaringe; características que le conferían mal pronóstico con el tratamiento con escleroterapia, pero el tratamiento quirúrgico (con glosectomía, resección del piso de la boca con supraglotoplastia y reconstrucción del lecho quirúrgico) conllevaba múltiples comorbilidades y afección a la calidad de vida. La administración de bleomicina a dosis de 10 UI tuvo respuesta moderada con reducción de 70% a pesar de ser microquística donde se reportan resultados adversos (menor de 50%).<sup>5,10</sup> La paciente no recibió tratamiento quirúrgico subsecuente porque refirió mejoría significativa en su calidad de vida sintiéndose satisfecha con los resultados, situación observada en otras series.<sup>8</sup> Si bien se han descrito complicaciones principalmente locales<sup>3</sup> con el tratamiento, nuestra paciente no tuvo ninguna y su seguimiento con radiografías de tórax y biometrías hemáticas no reportó ninguna eventualidad. La complicación más temida es la reacción de hipersensibilidad, por lo que se administra previamente dexametasona,<sup>5</sup> y el riesgo potencial de fibrosis pulmonar asociada con la administración de bleomicina se reporta con dosis acumulativas mayores de 450 UI<sup>9</sup> y nuestra paciente solo recibió 50 UI de dosis acumulada con mínima absorción al torrente sanguíneo.

## CONCLUSIÓN

La administración de bleomicina es una herramienta útil en las malformaciones linfáticas. Se puede considerar tratamiento de primera línea contra malformaciones macroquísticas y tiene resultados significativos incluso en lesiones microquísticas. Debe prescribirse dexametasona en cada sesión para reducir las reacciones de hipersensibilidad y los pacientes deben mantenerse en vigilancia para determinar recurrencias o tratamientos posteriores.

## Agradecimientos

A Rebecca Mcneil por su participación y entusiasmo en la redacción del artículo.

## REFERENCIAS

1. García-Montero P, del Boz J, Sanchez-Martínez M, Escudero Santos IM, Baselga E. Microcystic lymphatic malformation successfully treated with topical rapamycin. *Pediatrics* 2017 Apr 12;139(5):e20162105. doi: 10.1542/peds.2016-2105.
2. Grimmer JF, Mulliken JB, Burrows PE, Rahbar R. Radiofrequency ablation of microcystic lymphatic malformation in the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Nov 1;132(11):1251. DOI: 10.1001/archotol.132.11.1251
3. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, et al. Microcystic lymphatic malformations of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009 Oct 1;135(10):976-983. doi:10.1001/archoto.2009.131
4. Benzar I. Treatment of lymphatic malformations with ok-432: the first experience of a single hospital. *Int J Biomed* 2014 Apr 4: 237-241.
5. Yang Y, Sun M, Ma Q, Cheng X, Ao J, Tian L, et al. Bleomycin A5 sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *J Vasc Surg* 2011;53(1):150-155. doi: 10.1016/j.jvs.2010.07.019.
6. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Werner JA. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. *Head Neck* 2010;33(11):1649-1655. doi: 10.1002/hed.21552.
7. Bai Y, Jia J, Huang XX, Alsharif MJ, Zhao JH, Zhao YF. Sclerotherapy of microcystic lymphatic malformations in oral and facial regions. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(2):251-256. doi: 10.1016/j.joms.2008.06.046.
8. Cerrati EW, MO T, Binetter D, Bernstein Y, Waner M. Transmucosal bleomycin for tongue lymphatic malformations. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;4(2):81-85. <http://dx.doi.org/10.4236/ijohns.2015.42015>
9. Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S. Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1992;27(4):440-443. DOI: 10.1016/0022-3468(92)90331-z
10. Tanigawa N, Shimomatsuya T, Takahashi K, Inomata Y, Tanaka K, Satomura K, et al. Treatment of cystic hygroma and lymphangioma with the use of bleomycin fat emulsion. *Cancer* 1987 Aug 15;60(4):741-9. DOI: 10.1002/1097-0142(19870815)60:4<741::aid-cnrcr2820600406>3.0.co;2-2
11. Qin ZP, Xin ZF, Ren L, Liu XJ, Yao SG. Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 Aug;86(2):139-44. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90115-9