

# Malformaciones linfáticas complejas: implicaciones diagnósticas y terapéuticas\*

A.L. Luis, J.C. López, J.L. Encinas, O. Suárez, L. Burgos, M. Díaz, C. Soto, Z. Ros

Hospital Universitario La Paz. Departamento de Cirugía Pediátrica. Madrid.

**RESUMEN: Introducción.** Las malformaciones linfáticas complejas (MLC) son alteraciones del desarrollo del sistema linfático, en la mayoría de los casos de origen genético, con afectación mixta del sistema vascular: linfático, venoso y capilar. Se caracterizan por afectar de forma extensa la superficie corporal del niño o por asociarse a otros síndromes o enfermedades sistémicas.

**Material y métodos.** Revisamos los 21 pacientes con MLC tratados en nuestro centro en los últimos 15 años. Utilizamos el anticuerpo monoclonal D2-40 (inmunohistoquímica) para evaluar el grado de afectación linfática (como marcador de la afectación linfática). Así mismo analizamos las implicaciones quirúrgicas en este tipo de pacientes.

**Resultados.** Doce niños tenían afectación linfática exclusivamente y nueve linfático-capilar o linfático-venosa. Dos fallecieron por insuficiencia respiratoria (período neonatal) e hipoproteinemia refractaria (a los 8 años de edad). La piel estaba afectada entre el 10 y 35% de la superficie corporal. En tres casos había afectación visceral (pulmonar y mediastínica) y en 18 musculoesquelética. La sintomatología más frecuente fue la deformidad severa (20), seguida de linforragia (15), linfangitis de repetición (7) y dolor crónico (5).

La intensidad de la inmunorreacción con el anticuerpo monoclonal D2-40 se correlacionó con la severidad de la afectación local y sistémica así como con la existencia de malformaciones asociadas.

Quince de los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico secuencial, siete recibieron esclerosis seriadas con OK-432 y cuatro vaporización con láser de CO<sub>2</sub>.

La linforragia residual de los pacientes en los que se pudo extirpar completamente la malformación cedió tras punciones evacuadoras repetidas considerándose la curación de la enfermedad.

## Conclusiones:

1. El anticuerpo monoclonal D2-40 es un marcador de mal pronóstico en las MLC.
2. La extirpación radical de la malformación consigue la curación y la linforragia asociada no debe considerarse una recidiva, cediendo en todos los casos tras punciones evacuadoras.
3. Las MLC requieren protocolos de tratamiento por un equipo multidisciplinario para paliar las secuelas postoperatorias y a largo plazo.

**Correspondencia:** Ana Luis Huertas. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid. E-mail: anacp5555@hotmail.com

\*Trabajo presentado en el XLV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Murcia, 24-27 Mayo de 2006.

Recibido: Mayo 2006

Aceptado: Marzo 2007

**PALABRAS CLAVE:** Malformación linfática; Anticuerpo monoclonal D2-40; Escleroterapia.

## COMPLEX LYMPHATIC MALFORMATIONS: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTICAL IMPLICATIONS

**ABSTRACT: Background.** Complex lymphatic malformations (CLM) consist of disturbances of lymphatic system development, most often with a genetic origin and with mixed vascular system involvement: lymphatic, venous and capillary. They affect a large corporal area or are associated to other syndromes or systemic diseases.

**Methods.** We reviewed 21 patients with CLM treated in our hospital during the last 15 years. We used D2-40 monoclonal antibody (by immunohistochemistry) as lymphatic marker to evaluate the level of lymphatic involvement. Furthermore we analysed surgical implications in this group of patients.

**Results.** Twelve children had only lymphatic involvement and nine mixed lymphatic-capillary or lymphatic-venous one. Two died of: respiratory insufficiency (in the neonatal period) and refractory hypoproteinemia (at 8 years of age). The skin was affected between 10 and 35% of total body surface. Three patients suffered from visceral involvement (lungs and mediastinum) and eighteen musculoskeletal. Severe deformity (20), lymphorrhagia (15), repeated lymphangitis and chronic pain (5) were the most common symptoms reported.

The immunoreaction intensity with monoclonal antibody D2-40 was related to the severity of the local and systemic involvement as well as to the presence of associated malformations.

Fifteen cases underwent sequential surgical treatment, seven were treated with sclerotherapy (OK-432) and four with CO<sub>2</sub> laser vaporization. Residual lymphorrhagia in patients with total extirpation of the lymphatic malformation stopped after repeated evacuator punctures and healing took place.

## Conclusions

1. D2-40 monoclonal antibody is a marker of bad prognosis in CLM.
2. The complete excision of the lymphatic malformation lead to healing and the associated lymphorrhagia should not be considered as a recurrence, which will stop with evacuator punctures in all cases.
3. A multidisciplinary team approach is essential for the proper care of CLM in order to minimize postoperative sequelae and late complications.

**KEY WORDS:** Lymphatic malformation; Monoclonal antibody D2-40; Sclerotherapy.

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones linfáticas complejas (MLC) son alteraciones del desarrollo del sistema linfático, en la mayoría de los casos de origen genético. Afectan de forma extensa a la superficie corporal y en ocasiones se asocian a otros síndromes o enfermedades sistémicas<sup>(1-3)</sup>.

El anticuerpo monoclonal D2-40 es específico de este tipo de malformaciones, siendo útil en la confirmación diagnóstica y como marcador de mal pronóstico en las malformaciones mixtas o en tumores con componente linfático<sup>(4)</sup>.

Debido a su gran tamaño, a la posibilidad de afectación de otros órganos y a la aparición de secuelas se considera necesario un tratamiento multidisciplinario postoperatorio y a largo plazo<sup>(5)</sup>.

En este trabajo revisamos nuestra experiencia en las MLC, con especial atención en la implicación del anticuerpo D2-40 en su diagnóstico y en los resultados obtenidos con los distintos tratamientos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos retrospectivamente los 21 pacientes (11 mujeres y 10 varones) con malformaciones linfáticas complejas tratados en nuestro centro en el período comprendido entre 1990-2005. Revisamos el tipo de malformación linfática, su localización, extensión y presentación clínica.

Utilizamos el anticuerpo monoclonal D2-40 (detección mediante tinciones inmunohistoquímicas) para la evaluación del grado de afectación linfática en las MLC con componente mixto. Asimismo analizamos los resultados con los distintos tratamientos aplicados y las implicaciones quirúrgicas en este tipo de pacientes.

## RESULTADOS

Doce pacientes tenían afectación linfática exclusiva y nueve eran mixtas con componente capilar o venoso. La piel se afectaba entre el 10 y el 35% de la superficie corporal y el 85% (18/21) eran musculoesqueléticas. En tres casos hubo afectación visceral (2 pulmonar y 1 mediastínica). La sintomatología más frecuente fue la deformidad severa (20), seguida de linforragia (15), linfangitis de repetición (7) y dolor crónico (5).

La RM diagnosticó la malformación en todos los casos. La detección inmunohistoquímica del anticuerpo D2-40 fue positiva en todos los casos y la intensidad de la inmunorreacción se correlacionó con la severidad de la afectación local y sistémica así como con la existencia de malformaciones asociadas. Quince pacientes (71,5%) fueron sometidos a tratamiento quirúrgico: en 7 secuencial y en 8 se consiguió la extirpación completa y definitiva de la malformación (Fig. 1). Siete (33%) re-



**Figura 1.** A) Paciente con una malformación linfática en región inguinal, de gran extensión. B) En la que se consiguió una resección completa sin secuelas.

cibieron esclerosis seriadas con OK-432 y cuatro de localización lingual (19%) vaporización con láser de CO<sub>2</sub>.

En los niños con linforragia residual tras la extirpación de más del 75% de la lesión, ésta cedió tras punciones evacuadoras repetidas.

Dos niños fallecieron: uno en por hidrops neonatal masivo y malformación linfática de localización cervical y otro por hipoproteinemia refractaria a los 8 años de edad (afectación masiva de tórax, abdomen y extremidades).

## DISCUSIÓN

Las malformaciones linfáticas son las malformaciones vasculares congénitas más frecuentes<sup>(3)</sup>. En este estudio recogemos las denominadas “complejas”, que por su gran tamaño o asociación a otros síndromes o enfermedades sistémicas requieren un diagnóstico precoz y una correcta selección del tipo de tratamiento a aplicar por profesionales familiarizados en el manejo de las malformaciones vasculares.

En este estudio en el que revisamos las más severas, comprobamos predominio de las puras, lo que apoya la teoría de que el grado de componente linfático empeora el pronóstico de las malformaciones vasculares<sup>(6)</sup>.

La ecografía debe ser la primera exploración diagnóstica ante la sospecha de una malformación linfática, aunque en las MLC creemos de mayor ayuda e indispensable la realización de RM previa al tratamiento. Ésta no sólo confirmará el diagnóstico, sino que dará información sobre la extensión, localización y resecabilidad, orientándonos hacia el tratamiento más idóneo en cada caso<sup>(7-9)</sup>.

Recientemente disponemos del anticuerpo monoclonal D2-40 (se une a la proteína fetal M2A) selectivo del endotelio linfático en las malformaciones o tumores vasculares<sup>(4, 10, 11)</sup>. Es altamente específico del componente linfático (especificidad 100%)

con una sensibilidad del 65% ya que la intensidad de la tinción varía en función del tamaño de los canales linfáticos (se tiñen en mayor porcentaje los menores). Comprobamos en nuestro estudio que la intensidad de la inmunorreacción se relaciona con la severidad de la afectación local y sistémica, pudiendo considerarse muy útil como marcador de mal pronóstico en las malformaciones vasculares mixtas y en los tumores vasculares.

El manejo de las MLC debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario de profesionales (cirujanos, pediatras, fisioterapeutas, rehabilitadores y psicólogos) con el objetivo de curar la enfermedad y paliar las posibles secuelas secundarias a la afectación de otros órganos o derivadas del propio tratamiento. La extirpación debe considerarse el tratamiento de elección ya que llevará a la curación de la enfermedad cuando sea completa, debiendo considerar además el tratamiento reconstructivo posterior en los casos necesarios. La linforragia residual es una complicación frecuente tras la extirpación de malformaciones linfáticas de gran tamaño, en la que no debe considerarse la recidiva y que cederá siempre con punciones evacuadoras seriadas<sup>(5)</sup>.

En las ocasiones en las que la malformación linfática no sea abordable ni resecable optamos por la escleroterapia con OK-432<sup>(12,13)</sup> o vaporización con láser, que consiguen el control de la enfermedad<sup>(14)</sup>.

Para concluir queremos resaltar que el anticuerpo monoclonal D2-40 es un marcador de mal pronóstico en las MLC, que la extirpación radical de la malformación consigue la curación, que la linforragia asociada no debe considerarse una recidiva, cediendo en todos los casos tras punciones evacuadoras, y que las MLC requieren protocolos de tratamiento por un equipo multidisciplinarios para paliar las secuelas postoperatorias y a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Duman L, Karnak I, Akinci D, Tanyel FC. Extensive cervical-mediastinal cystic lymphatic malformation treated with sclerotherapy in a child with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Pediatr Surg* 2006; **41**:21-24.
- Lee S, Finn L, Sze RW, Perkins JA, Sie KC. Gorham Stout syndrome (disappearing bone disease): two additional case reports and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; **129**:1340-1343.
- Lee BB, Kim YW, Seo JM, Hwang JH, Do YS, Kim DI, Byun HS, Lee SK, Huh SH, Hyun WS. Current concepts in lymphatic malformation. *Vasc Endovascular Surg* 2005; **39**:67-81.
- Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 2002; **15**:434-440.
- Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg* 2005; **32**:99-116,ix.
- Wittekindt C, Michel O, Streppel M, Roth B, Quante G, Beutner D, Guntinas-Lichius O. Lymphatic malformations of the head and neck: Introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006.
- Liu N, Wang C, Sun M. Noncontrast three-dimensional magnetic resonance imaging vs lymphoscintigraphy in the evaluation of lymph circulation disorders: A comparative study. *J Vasc Surg* 2005; **41**:69-75.
- Perkins JA, Sidhu M, Manning SC, Ghioni V, Sze R. Three-dimensional CT angiography imaging of vascular tumors of the head and neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; **69**:319-325.
- Vinee P, Tanyu MO, Hauenstein KH, Sigmund G, Stover B, Adler CP. CT and MRI of Gorham syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 1994; **18**:985-989.
- Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology* 2005; **46**:396-402.
- Galambos C, Nodit L. Identification of lymphatic endothelium in pediatric vascular tumors and malformations. *Pediatr Dev Pathol* 2005; **8**:181-189.
- Luzzatto C, Lo Piccolo R, Fascetti Leon F, Zanon GF, Toffolutti T, Tregnaghi A. Further experience with OK-432 for lymphangiomas. *Pediatr Surg Int* 2005; **21**:969-972.
- Holland AJ. OK-432 and lymphatic malformations in children: The Starship Children's Hospital experience. *J Pediatr Surg* 2005; **40**:1214.
- Edwards PD, Rahbar R, Ferraro NF, Burrows PE, Mulliken JB. Lymphatic malformation of the lingual base and oral floor. *Plast Reconstr Surg* 2005; **115**:1906-1915.