

O uso de Picibanil (OK-432) no tratamento do linfangioma de cabeça e pescoço

The use of Picibanil (OK-432) for treatment of lymphangioma in the head and neck

Francisco V. Mello-Filho¹, Luiz G. Tone²,
Leonardo S. Kruschewsky³

Palavras-chave: Picibanil, linfangioma, higroma cístico, linfangioma cístico.

Key words: Picibanil, lymphangioma, cystic higroma, cystic lymphangioma.

Resumo / Summary

Introdução e Objetivo: O Linfangioma Cérvico-Facial (LCF) é geralmente um tumor volumoso, envolvendo estruturas importantes da face e do pescoço. A terapia habitualmente recomendada é a retirada cirúrgica, porém, esta é geralmente seguida de seqüelas importantes, causando deformidade da região. Com o objetivo de avaliarmos uma terapêutica alternativa, analisamos a eficiência do Picibanil (OK 432) no tratamento de LCF em crianças. **Forma de Estudo:** Clínico retrospectivo. **Material e Método:** Estudo retrospectivo de seis crianças com diagnóstico de LCF tratadas com OK-432 no HCFMRP-USP no período de 1997 a 2001. Foram analisadas as seguintes características dos LCF: dimensões, tipos de cistos e volume aspirado. Avaliamos, também, o número de aplicações de OK 432 com os respectivos intervalos de tempo utilizados, sua evolução, intercorrências e o resultado final do tratamento. **Resultados:** Os LCFs apresentavam de oito a 15cm em seu maior diâmetro, na ocasião da primeira consulta, sendo o tipo de cisto mais freqüentemente encontrado o tipo macro cisto. O volume de líquido aspirado variou de dois a 60 ml e o número de aplicações de uma a cinco vezes em intervalos variáveis de um mês a um ano. Em todos os pacientes ocorreu regressão da massa tumoral, sendo que em três houve o desaparecimento total do LCF. A única intercorrência observada foi febre em média de 38.2° C em todos pacientes. **Conclusão:** O OK 432 é uma droga segura, eficaz e que pode ser utilizada como medida de primeira escolha no tratamento do LCF.

Introduction and Aim: Head and Neck Lymphangiomas (HNL) are generally large in volume, surrounding important anatomical structures. As a current treatment, surgical removal is associated with special risk of aesthetic deformity and functional damage. This medical group studied the sclerosing effects of OK-432 therapy as an alternative treatment for HNL in children. **Study design:** Clinical retrospective. **Material and Method:** Retrospective study of six children patients with diagnosis of HNL treated by picibanil injection at HC-FMRP-USP from 1997 to 2001. It was studied the following HNL characteristics: dimension, type of HNL and aspirated volume. We studied the time between and number of picibanil injections, the patient's evolution, complications and final results. **Results:** It was found diameter variation from 8 to 15 cm, with the macro cystic been the most frequent type of cystic higroma, the volume aspirated varied from 2 to 60 ml. The number of injections varied from one to five and the time interval between the injections from one month to one year. All patients experienced tumoral mass regression with total regression occurring in three patients. The only side effect registered was fever, mean of 38° Celsius degrees, happened in all patients. **Conclusion:** OK 432 is a safe drug and can be used as first treatment choice in HNL.

¹ Professor Doutor da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC da FMRP-USP.

² Professor Doutor da Disciplina de Oncologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do HC da FMRP-USP.

³ Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC da FMRP-USP.

Instituição responsável: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Endereço para correspondência: Francisco Veríssimo de Mello-Filho, Rua Salvador Delloiagono, 70

Tel. (0xx11) 602.2801/2353 – Fax (0xx11) 602 2860 – E-mail: fdmfilho@yahoo.com

Prêmio de "Melhor Tema Livre", no VIII Fórum de Pesquisa Básica e Clínica em Câncer de Cabeça e Pescoço, 28 de Junho de 2001.

Artigo recebido em 18 de junho de 2002. Artigo aceito em 11 de julho de 2002.

INTRODUÇÃO

Os linfangiomas são malformações do tecido linfático com distribuição, tamanho e características bastante variáveis, entretanto 75% dos linfangiomas são linfangiomas cervicofaciais (LCFs) e geralmente de grandes proporções¹. É estimado que 50 a 60% dos linfangiomas estão presentes no nascimento e aproximadamente 80 a 90% se manifestam até o final do segundo ano de vida².

A despeito dos LCFs serem lesões congênicas, císticas e benignas, podem provocar graves deformidades estéticas, bem como o comprometimento das vias aérea e digestiva. O tratamento habitual do LCF é a exérese cirúrgica, que tem como pontos negativos: a dificuldade técnica em dissecar suas finas paredes císticas, o elevado índice de lesões vasculonervosas, o alto grau de recidiva e as deformidades estética e funcional. Estes pontos estimulam a busca de tratamento alternativo do LCF.

Alguns autores já demonstraram resultados e casuísticas alentadoras com o uso intratumoral do OK-432 em LCF³⁻⁵. O OK-432 (Picibanil, Chugai Pharmaceuticals Co, Tokyo, Japan) é uma mistura liofilizada de *Streptococcus pyogenes* do grupo A, tipo 3 de origem humana tratados com benzilpenicilina. O mecanismo de ação do OK-432 ainda não está bem definido como esclerosante; sabe-se que anafilotoxinas e fatores quimiotáticos causam uma reação inflamatória, determinando trocas de populações celulares, ativando as células naturais Killer, citoquinas e produção de interleucinas que agem no endotélio causando a involução do linfangioma⁶. Com o objetivo de evitarmos um tratamento cirúrgico, potencialmente mutilante, avaliamos a eficiência esclerosante do OK-432 no tratamento do LCF.

MATERIAL E MÉTODO

Estudamos retrospectivamente seis crianças com diagnóstico de LCF, que foram tratadas em nossa instituição e pioneiramente no Brasil com OK-432, no período de 1997 a 2001. Os pacientes deste estudo foram identificados numericamente com os seus respectivos sexo e idade do início do tratamento. O diagnóstico foi baseado nas características clínicas dos pacientes e nos exames: ultrassonográfico (US), tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM). Deste modo, verificamos e comparamos objetivamente as dimensões dos LCFs durante o tratamento com OK-432.

Através do estudo de imagem, os LCFs foram classificados quanto às dimensões de todo o tumor, bem como as dimensões de cada cisto em seu interior. Quanto a dimensão global do tumor, determinamos o seu maior diâmetro, e quanto à dimensão dos cistos, classificamos a sua morfologia em: **macrocísticos**, quando há predominância de cistos com diâmetros maiores que 2 cm na composição do volume geral da lesão, **microcísticos**, quando há predominância de cistos com diâmetros menores que 2 cm na composição do volume

geral da lesão e **mistos**, quando é impossível determinar uma real predominância do tamanho dos cistos.

Quantificamos o volume aspirado do LCF de cada sessão de esclerose realizada com suas respectivas datas. Verificamos o número de aplicações de OK 432 com os respectivos intervalos de tempo utilizados, sua evolução, intercorrências e o resultado final.

Para aplicação intratumoral de OK-432 utilizamos o seguinte método: após cuidadosa avaliação do US e/ou RM e/ou TC, identificávamos o maior cisto do LCF. Com a criança acordada e imobilizada introduzimos uma agulha número 23 (acoplada em um cateter, BD Asepto) no interior do cisto, aspirando em uma seringa de 20ml todo o seu conteúdo, que era medido e desprezado. Preparávamos então, uma solução de 0.1 mg de OK-432 diluída em solução fisiológica a 0,9% no mesmo volume do conteúdo aspirado, desde que esse não ultrapassasse o volume de 20ml. Sem remover a agulha do interior do cisto puncionado procedíamos a infusão da solução de OK-432 repondo desta forma o mesmo volume retirado. Quando o volume aspirado do LCF era superior a 20ml, era injetado apenas 20ml de solução de OK-432. Ao término do procedimento a criança era internada para o acompanhamento das possíveis intercorrências.

RESULTADOS

Apresentamos o aspecto clínico do LCF da criança 3 antes do tratamento com OK-432. O LCF ocupava praticamente toda região cervical à direita, atingindo também parte da face, junto a mandíbula, produzindo deformidade da comissura labial direita (Figura 1). No perfil da face da mesma criança, é possível notar que o LCF atinge o polo inferior da glândula parótida, elevando o lóbulo da orelha (Figura 2). Nas Figuras 3 e 4 observamos o aspecto clínico, na posição de frente e perfil respectivamente, da criança 3 após duas aplicações de OK-432. Observar o completo desaparecimento da lesão sem apresentar qualquer tipo de seqüela na face ou pescoço.

Na Figura 5 apresentamos o aspecto de um corte tomográfico antes do tratamento com OK-432 na criança 3. Pode-se observar nesta Figura como é bastante preciso os limites do LCF, e desta forma, determinar com precisão os diâmetros do tumor bem como o tamanho dos cistos em seu interior. Na Figura 6 observamos no mesmo corte tomográfico o resultado obtido um ano após o uso de duas aplicações de OK-432. Os resultados deste estudo encontram-se resumidos na Tabela 1.

DISCUSSÃO

O LCF é uma malformação linfática congênita, pouco comum, e que possui uma variedade de formas, locais, tamanhos e comportamentos distintos, o que leva esta patologia a ter várias denominações, bem como tentativas de



Figura 1. Paciente 3 portador de linfangioma cérvico-facial, antes do tratamento com OK-432 em visão frontal.



Figura 2. Paciente 3 portador de linfangioma cérvico-facial, antes do tratamento com OK-432 em visão lateral.



Figura 3. Aspecto clínico do paciente 3 após um ano do tratamento com picibanil, em visão frontal.



Figura 4. Aspecto clínico do paciente 3 após um ano do tratamento com picibanil, em visão lateral.

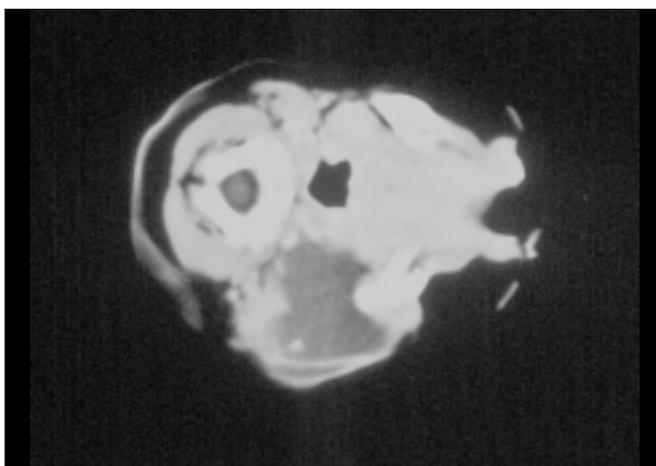


Figura 5. Imagem tomográfica do paciente 3 antes do tratamento com OK-432.

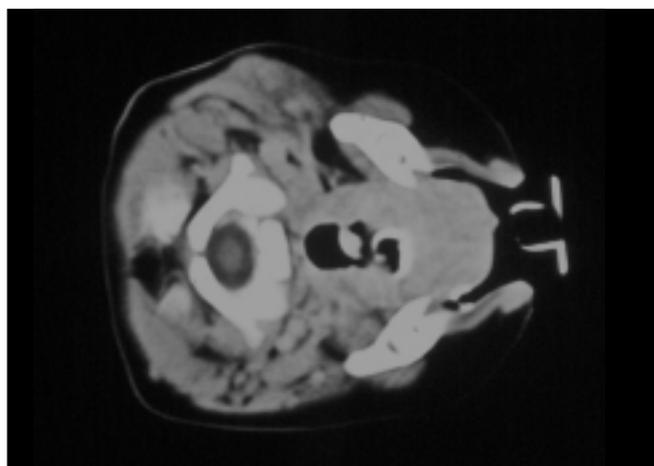


Figura 6. Imagem tomográfica do paciente 3 um ano após o tratamento com OK-432.

Tabela 1. Identificação, classificação, tratamento, evolução e resultados obtidos nos seis pacientes tratados com OK-432.

Número	Sexo	Idade	Tipo	Número - Volume	Data-Diâmetro	Intervalo	Resultado Final	
1	M	2 a. e 5 m.	macro	1- 60 ml	15/12/99 = 15 cm	74 dias	regressão total	
				2- 40 ml	01/03/00 = 13 cm	29 dias		
				3- 40 ml	29/03/00 = 13 cm	29 dias		
				4- 25 ml	28/04/00 = 10 cm	1 ano		
				5- 5 ml	09/05/01 = 3,8 cm			
2	F	45 dias	macro	1- 40 ml	21/03/01 = 12 cm	90 dias	regressão parcial atual=5cm	
				2- 20 ml	26/06/01 = 12 cm	8 meses		
				3- 3 ml	22/02/02 = 10 cm			
3	F	3 m	macro	1- 16 ml	02/08/00 = 10 cm	5 meses	regressão total	
				2- 2 ml	26/01/00 = 3 cm			
4	F	2 a. e 7 m.	macro	1- 6 ml	12/07/00 = 8 cm		regressão parcial atual = 3 cm	
5	F	2 a. e 5 m.	macro	1- 29 ml	13/05/97 = 10 cm	3 meses	regressão total	
				2- 5 ml	26/08/97 = 6 cm			
				3- 10 ml	07/07/99 = 3 cm			2 anos
					10/10/00 = 0 cm			1 ano
6	M	11 a. e 10m.	misto	1- 10 ml	10/03/00 = 10 cm 10/05/00 = 0 cm	2 meses	regressão total	

Número, identifica cada paciente; **Sexo**, sexo do paciente; **Idade**, idades em que deram início ao tratamento, sendo a (ano) e m (meses); **Tipo**, tipo de cisto que foi classificado, podendo ser macro (macrocístico), micro (microcístico) ou misto; **Número-Volume**, número de aplicações e o volume aspirado do LCF em cada sessão; **Data-Diâmetro**, a data de cada aplicação de OK-432 com o respectivo maior diâmetro do LCF encontrado em cada sessão; **Intervalo**, intervalo de tempo entre as aplicações; **Resultado** o resultado final obtido, classificado como regressão total ou parcial.

classificações. As denominações mais comumente encontradas são: linfangioma, cisto linfangioma, malformação linfática, higroma, higroma cístico e cisto higroma. Entre estas nomenclaturas adotamos o termo linfangioma cêrvico facial, uma vez que estudamos qualquer tipo de linfangioma que estiver contido na região da cabeça e pescoço. Quanto à classificação dos LCFs, Serres² sugere dividi-los topograficamente em supra hióideos e infra-hióideos, outros estudos³⁻⁶ preferem classificar os LCFs quanto ao tamanho dos vasos linfáticos em microcísticos e macrocísticos, quando predomina a quantidade de vasos linfáticos menores e maiores que dois centímetros, respectivamente, e misto onde não é possível determinar qual tipo de cisto que predomina. Quanto ao tamanho do vaso linfático, preferimos adotar a nomenclatura de macro/microcisto e misto, pois consideramos a maneira mais simples e confiável. Alguns autores³⁻⁵ citam que esta classificação também ajuda no prognóstico dos LCFs, uma vez que as lesões classificadas como macrocísticas são aquelas que apresentam os melhores resultados com o uso de OK-432. Em nossa pequena amostra, este fato se confirmou nos pacientes 1, 3 e 5 que apresentaram regressão total do LCF, entretanto os pacientes 2 e 4 também apresentavam o tipo macrocístico e tiveram regressão parcial. Estes resultados entretanto podem mudar, pois os pacientes 2 e 4 receberam apenas três e uma aplicação respectivamente de OK-432, podendo receber outras aplicações e apresentarem total desaparecimento da lesão. Curiosamen-

te, o único caso, paciente 6, que apresentava o tipo misto, com uma única aplicação de OK-432 apresentou regressão total da lesão.

Alguns estudos² citam que o tratamento do LCF é um desafio devido ao potencial de infecção recorrente, comprometimento da via aérea superior, dificuldade para a deglutição e interferência com o desenvolvimento da fala normal. As seis crianças tratadas por nós apresentavam tumores volumosos (Tabela 1) que causavam grandes deformidades, entretanto em nenhum caso foi observado o comprometimento da via aérea ou digestiva. O nosso maior temor no tratamento destas crianças era justamente o risco de ocorrer obstrução das vias aérea e digestiva, pois sabíamos que o OK-432 produz um processo inflamatório que leva a um aumento do volume da tumoração, entretanto não podíamos prever o quanto. Desta forma todas as crianças foram internadas para observação e possível necessidade de intervenção com intubação traqueal, traqueostomia ou passagem de sonda nasogástrica. Para nossa surpresa, nenhuma criança precisou de qualquer uma destas medidas, ocorreu sempre um discreto e progressivo aumento do volume tumoral, durante dois ou três dias, acompanhado de discreta hiperemia local, que assim se manteve por um período variável, de quatro a sete dias, sem causar qualquer distúrbio na respiração ou deglutição. Após este período, ocorria o desaparecimento dos sinais flogísticos e as crianças recebiam a alta hospitalar.

A única intercorrência observada em todas as crianças foi a febre de 38-39°C que se iniciava aproximadamente após seis horas da aplicação de OK-432 e durava de dois a quatro dias.

A regressão espontânea do LCF é rara, entretanto é possível um aumento intermitente e rápido destas lesões causadas pelo trauma e infecção. O endotélio de revestimento destas lesões é vulnerável a infecção ou agentes químicos, assim, a infecção pode resultar em redução espontânea do tamanho do LCF, mas esta ocorrência é rara⁶. Em nosso estudo, a idade das crianças, quando iniciou o tratamento, variou de 45 dias a 11 anos sendo que quatro crianças apresentavam idade ao redor de dois anos (Tabela 1) e nenhum caso havia apresentado este tipo de evolução.

A resposta ao tratamento com OK-432 é um ponto enigmático. Alguns casos são aparentemente semelhantes, entretanto as respostas ao tratamento podem ser muito diferentes. Avaliamos alguns itens como tamanho, volume de líquido aspirado e tipo de LCF, bem como o número e intervalo de aplicações (Tabela 1) na procura de fatores prognósticos. Quanto ao tamanho do tumor, todas as crianças apresentavam tumores volumosos, entretanto a resposta ao tratamento variou muito de criança para criança e até mesmo em uma mesma criança. Tivemos paciente em que não obtivemos qualquer resposta após a primeira aplicação e posteriormente apresentou boa resposta as demais aplicações, paciente com resposta progressiva e paciente com regressão total em uma única aplicação. Quanto ao volume aspirado também não identificamos qualquer relação com a resposta ao tratamento. O intervalo de tempo entre as aplicações de OK-432 é outra incógnita; Ogita⁴ sugere em seu trabalho aplicações de OK-432 com intervalos de 3 a 6 semanas até a regressão total do LCF. Experimentou-se também, com bons resultados, aplicações com intervalos de apenas 14 dias, quando não era detectada qualquer resposta inflamatória após a injeção⁵. Em nosso estudo, devido a

diversos fatores, ocorreu uma enorme variação de tempo nos intervalos das aplicações (Tabela 1), entretanto não foi possível chegar a qualquer conclusão.

CONCLUSÃO

Apesar da pequena amostra deste estudo, consideramos importante mostrar nossos resultados preliminares, com o uso pioneiro de OK-432 no Brasil. Observamos em todos os pacientes deste estudo uma regressão total ou parcial do LCF sem apresentarem complicações. Concluímos que o OK 432 é uma droga segura, eficaz e que pode ser utilizada como medida de primeira escolha no tratamento do LCF.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr Antônio Carlos dos Santos, Coordenador do Serviço de Radiologia da HC-FMRP-USP, por sua valiosa colaboração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greinwald JH, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM, Smith JH. Treatment of lymphangiomas in Children: an update of picibanil (OK 432) sclerotherapy. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1999;121: 381-7.
2. Luzzatto C et al. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child* 2000; 82:316-8.
3. Mikhail M et al. Sclerosing of recurrent lymphangiomas using OK-432. *J Pediatr Surg* 1995;1159-60.
4. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. Therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1994;29:784-5.
5. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 Therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? *J Pediatr Surg* 1996;31:477-80.
6. Serres LM, Sie KCY, Richardson MA. Lymphatic Malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:577-82.