



Uso de OK-432 em crianças com linfangioma

OK-432 therapy for lymphangioma in children

Everaldo Ruiz Jr.¹, Elvis T. Valera², Francisco Veríssimo³, Luiz G. Tone⁴

Resumo

Objetivo: Relatar a experiência no uso do OK-432 para tratamento de linfangiomas em crianças.

Métodos: Estudo retrospectivo de 19 crianças com linfangioma tratadas com OK-432 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, durante o período de 1999 a 2003.

Resultados: Todos os pacientes apresentaram alguma resposta ao OK-432, 12 pacientes apresentaram regressão total, sete apresentaram regressão parcial variando de 50 a 80%. Os pacientes apresentaram febre após a aplicação da droga com duração de 2 a 10 dias. Não se observaram cicatrizes após a aplicação do OK-432.

Conclusões: A droga OK-432 é segura, eficaz e pode ser utilizada como primeira escolha no tratamento de pacientes com linfangiomas devido à excelente resposta, podendo tornar desnecessária a realização de cirurgia. Em pacientes com resposta parcial, podem ser realizadas novas aplicações de OK-432 ou cirurgia menos mutilante, devido à redução das dimensões da lesão.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):154-8: Linfangioma, OK-432, crianças, agentes esclerosantes.

Abstract

Objective: To report the experience with OK-432 therapy for lymphangioma in children.

Methods: Retrospective study of 19 children with lymphangioma treated with OK-432 in Ribeirão Preto, state of São Paulo, Brazil, between 1999 and 2003.

Results: All patients presented response to OK-432, 12 had total shrinkage and seven had partial shrinkage varying from 50 to 80%. Patients had fever after injections of OK-432 for 2 to 10 days, no damage to the overlying skin was observed.

Conclusion: OK-432 is safe, effective and can be used as primary choice of treatment of patients with lymphangiomas because of the excellent response. In these cases surgery should not be necessary. In patients with partial regression new injections of OK-432 must be used to shrink the lesion. Thereby safely surgery could be made.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):154-8: Lymphangiomas, OK-432, children, sclerosing agents.

Introdução

Linfangiomas são tumores geralmente diagnosticados em crianças abaixo de 2 anos de idade e se localizam, na maioria dos casos, na região cervical e face¹. Ocorrem devido ao desenvolvimento anormal dos vasos linfáticos, impedindo o fluxo de linfa com conseqüente formação de cistos, cujas membranas são revestidas por endotélio vas-

cular. De acordo com o tamanho destes cistos, são classificados como macrocísticos (higroma cístico), microcísticos (cavernosos e capilares) e formas intermediárias que apresentam as duas formas¹⁻⁶. A história natural dos linfangiomas é caracterizada pelo crescimento progressivo com compressão e infiltração de estruturas adjacentes, produzindo um quadro clínico relacionado à sua localização. A regressão espontânea pode ocorrer, mas é rara e precipitada quando apresenta infecção com lesão do endotélio vascular¹. A fisiopatologia da lesão não está bem estabelecida, sendo classificada como hamartomas, malformações linfáticas ou tumores benignos^{1,2,4-6}.

O tratamento do linfangioma depende do tamanho, da apresentação clínica, localização e risco de complicações. A terapia mais largamente aceita é a cirurgia com tentativa de preservação de estruturas nervosas e vasculares envolvidas, porém, nem sempre é possível. Como complicações da cirurgia, podem ocorrer dano destas estruturas, formação

1. Médico residente do Departamento de Puericultura e Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
2. Médico assistente do Departamento de Puericultura e Pediatria, Serviço de Oncologia Pediátrica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
3. Docente do Departamento de Cirurgia e Traumatologia, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
4. Docente do Departamento de Puericultura e Pediatria, Serviço de Oncologia Pediátrica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Artigo submetido em 25.06.03, aceito em 07.01.04.

de fístulas, infecção e deiscência de sutura, e a mortalidade descrita é de 2 a 6%. A recorrência da lesão é descrita em até 27% dos casos¹⁻⁸. As limitações da cirurgia despertaram o interesse em outras formas terapêuticas, como a aplicação de agentes esclerosantes como a bleomicina e soluções salinas hipotônicas que provocam inflamação do endotélio vascular, levando à regressão total ou parcial do linfangioma^{1-6,8}. A difusão dessas substâncias através da parede dos cistos para os tecidos adjacentes pode provocar reação inflamatória e retração cicatricial, que poderá se estender além dos limites do linfangioma, com resultado estético insatisfatório e maior dificuldade para realização de cirurgias posteriores⁴.

Apesar das limitações que tornam os agentes esclerosantes insatisfatórios para o tratamento de linfangiomas, um novo agente, o OK-432, produzido pela liofilização da cultura de cepas Su de baixa virulência de *Streptococcus pyogenes* do grupo A, tratadas com penicilina G potássica, tem sido usado com bons resultados^{1-3,5-10}. Foi aprovado pelo Ministério da Saúde Japonês para uso como modificador de resposta biológica, sendo inicialmente utilizado em estudos clínicos em neoplasias de cabeça e pescoço¹¹. Desde de 1987, o OK-432 vem sendo utilizado no tratamento de linfangiomas em países como o Japão¹².

Objetivos

Relatar a experiência do uso do OK-432 no tratamento de linfangiomas em 19 crianças no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Pacientes e métodos

Estudo retrospectivo de 19 crianças com diagnóstico de linfangioma tratadas no Serviço de Oncologia Pediátrica e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, durante os anos de 1999 a 2003. Analisamos 10 pacientes do sexo feminino e nove do sexo masculino, com idade média ao diagnóstico de 37 meses, variando de recém-nascidos a 11 anos e 10 meses de idade. Todos os pacientes apresentavam lesões em região de cabeça e pescoço. Quatorze lesões eram macrocísticas, três lesões eram mistas e duas eram microcísticas. Foram realizadas 43 aplicações de OK-432, com média de 2,4 aplicações por paciente, variando de uma a oito aplicações (Tabela 1).

O tempo de seguimento após a última aplicação de OK-432 variou de 2 meses a 40 meses, com média de 15,8 meses. O paciente 11 perdeu seguimento após 5 meses. O tempo médio de seguimento dos pacientes com regres-

Tabela 1 - Quadro clínico e evolução dos pacientes tratados com OK-432

Paciente	Idade	Tipo de lesão	Tamanho inicial	Aplicações de OK-432	Resposta ao OK-432	Tempo de seguimento após última aplicação
1/Feminino	4 m	Macrocístico	10 cm	2	Regressão total	34 m
2/Masculino	11 a + 10 m	Misto	10 cm	1	Regressão total	28 m
3/Masculino	2 a + 5 m	Macrocístico	15 cm	5	Regressão total	30 m
4/Feminino	2 a + 7 m	Macrocístico	8 cm	1	Regressão total	40 m
5/Feminino	45 d	Macrocístico	12 cm	8	Regressão 50%	4 m
6/Feminino	2 a + 5 m	Macrocístico	10 cm	3	Regressão total	37 m
7/Feminino	Nascimento	Macrocístico	4 cm	2	Regressão total	15 m
8/Masculino	Nascimento	Macrocístico	10 cm	5	Regressão 70%	4 m
9/Masculino	Nascimento	Macrocístico	8 cm	3	Regressão 50%	5 m
10/Feminino	3 m	Macrocístico	5,3 cm	2	Regressão total	16 m
11/Feminino	4 a + 5 m	Macrocístico	5,8 cm	1	Regressão total	Perdeu seguimento
12/Masculino	2 a + 9 m	Macrocístico	4 cm	1	Regressão 80%	14 m
13/Masculino	5 a	Misto	10 cm	1	Regressão 70%	15 m
14/Masculino	3 a + 3 m	Macrocístico	8 cm	1	Regressão total	14 m
15/Feminino	1 a + 7 m	Macrocístico	8 cm	1	Regressão total	14 m
16/Masculino	7 a	Misto	3 cm	1	Regressão total	5 m
17/Feminino	4 a	Micro	5 cm	2	Regressão 60%	2 m
18/Feminino	4 a	Micro	5 cm	2	Regressão 50%	5 m
19/Masculino	7 a	Macro	4 cm	1	Regressão total	4 m

são total foi de 23,7 meses após a última aplicação, e dos pacientes com regressão parcial foi de 7 meses. Para os pacientes 8, 9, 12, 13 e 17, estão programadas novas aplicações de OK-432. Para os pacientes 5 e 18, foi iniciado alfa interferon após as aplicações do OK-432.

O tempo entre as aplicações variou de 1 mês a 2 anos, com média de 3,5 meses entre as aplicações. A determinação do intervalo entre as injeções dependeu das condições clínicas do paciente e da disponibilidade da droga.

O paciente 2 recebeu alfa interferon, prednisona, ácido épsilon-aminocapróico e realizou duas cirurgias antes do OK-432; o paciente 3 recebeu prednisona antes do tratamento com OK-432; o paciente 6 recebeu interferon; o paciente 13 recebeu prednisona, alfa interferon e ácido épsilon-aminocapróico antes do OK-432; o paciente 16 recebeu prednisona; e os pacientes 17 e 18 foram submetidos à cirurgia antes do tratamento com o agente esclerosante. Estes pacientes não apresentaram resposta ao tratamento sistêmico e/ou recidiva do linfangioma após a cirurgia.

As aplicações foram realizadas com a criança sob sedação ou anestesia geral, e algumas foram guiadas por ultra-som. A droga era preparada na diluição de 0,1 mg de OK-432 para 10 ml de salina 0,9%. A lesão era aspirada o quanto possível; se o volume fosse inferior a 20 ml, este era repostado em igual quantidade por OK-432 diluído. O volume máximo infundido não ultrapassava 20 ml. Se a aspiração intralesional era difícil, a solução era injetada em alguns sítios até o aumento da tensão do linfangioma.

Resultados

Todos os pacientes apresentaram alguma resposta ao OK-432, sendo que a redução menos importante correspondeu a 50% do volume da lesão. Doze pacientes apresentaram regressão total da lesão (63% dos casos). Destes pacientes, um recebeu cinco injeções; um recebeu três injeções; seis receberam duas injeções; e quatro receberam uma injeção, com média de duas injeções por paciente. O tamanho da lesão entre os pacientes que apresentaram regressão total variou de 3 a 15 cm, com média de tamanho de 7,6 cm. Dez linfangiomas eram macrocísticos, e dois eram mistos.

Sete pacientes apresentaram resposta parcial ao OK-432, variando de 50% a 80%. Dentre estes, um recebeu oito aplicações; um recebeu cinco aplicações; um recebeu três aplicações; dois receberam duas aplicações; e dois receberam uma aplicação, com média de 3,1 aplicações por paciente. O tamanho destas lesões variou de 4 a 12 cm, com média de 7,7 cm. Um paciente apresentava linfangioma misto, quatro eram macrocísticos, e dois eram microcísticos.

Após a aplicação, a maioria das crianças foram observadas no domicílio (13 crianças). Quatro pacientes ficaram em observação, internados por 24 a 48 horas. O paciente 6 ficou 10 dias internado porque manteve febre e tinha apenas 3 meses na primeira aplicação. O paciente

18 permaneceu 14 dias internado após a primeira aplicação, devido a edema em língua que impossibilitava a utilização da via oral.

Os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes foram febre, que variou de 38 °C a 38,8 °C, com duração de 2 a 10 dias; infecção na lesão de um paciente após a primeira aplicação; e reação inflamatória local, com edema e eritema da lesão até o décimo dia após a aplicação. Não foram observados danos para a pele sobrejacente à lesão ou formação de cicatrizes (Figuras 1 e 2). Não houve reação alérgica após a aplicação do OK-432.

Não foram observadas recidivas nos pacientes que obtiveram resposta total ao OK-432, com tempo de seguimento médio de 23,7 meses após a última aplicação.

Discussão

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura. As lesões macrocísticas e mistas, com poucos septos, apresentaram excelente resposta à aplicação da droga. daquelas lesões com resposta parcial, várias foram submetidas a poucas aplicações de OK-432, e espera-se que, com mais injeções, possa ser atingida remissão total.

O OK-432 deve se difundir e entrar em contato com a maior superfície possível de endotélio do linfangioma, o que é mais difícil nas lesões microcísticas. Autores que injetaram contraste nas lesões antes da aplicação do OK-432 observaram que, em lesões macrocísticas, o contraste se espalhava ao longo de três a quatro cavidades grandes, e nas lesões microcísticas, poucos pontos de contraste foram visualizados após a aplicação¹. Linfangiomas microcísticos (capilares ou cavernosos) apresentam resposta mais pobre ao OK-432^{1-3,7,8,10}.

Mesmo sem resposta total, houve redução importante dos dois pacientes com linfangiomas microcísticos em nossa casuística (50-60%). Isto poderá facilitar a realização de cirurgia caso seja necessário.

As lesões dos pacientes que foram submetidos a aplicações de OK-432 eram de cabeça e pescoço, porém, nenhuma obstrução de vias aéreas foi descrita. Nos trabalhos mais recentes, os autores têm indicado OK-432 mesmo para lesões com risco de obstrução de vias aéreas, sendo necessário contar com equipe de terapia intensiva nesta situação^{8,10}.

A grande vantagem do OK-432 em relação aos outros agentes esclerosantes é, sem dúvida, o resultado estético que esta droga proporciona. Nenhum paciente apresentou qualquer cicatriz após a aplicação. Isso se deve ao modo de ação do OK-432, que causa danos ao endotélio dos linfangiomas secundariamente à ativação do sistema imunológico. Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o OK-432 promove a indução e o aumento de macrófagos, a ativação de células NK, LAK e linfócitos T citotóxicos. A esclerose é limitada ao interior dos cistos sem lesão do tecido adjacente. Não há, dessa forma, maiores dificuldades na realização de cirurgia após o uso desta droga^{1,5,8}.



Figura 1 - Paciente com linfangioma macrocístico antes do tratamento com OK-432



Figura 2 - Paciente com linfangioma macrocístico após uma aplicação de OK-432

Todos os efeitos colaterais após as injeções da droga são reversíveis. Em casuística onde se levantou 30.000 casos tratados com OK-432, nenhuma morte foi descrita, e a regressão da febre e inflamação local ocorreu em no máximo 14 dias¹. Não foram relatadas toxicidades renal ou hepática^{1,9}.

Em nosso relato, não houve recidiva das lesões durante o tempo de observação descrito. Trabalhos demonstram que pacientes curados com o uso do OK-432 não apresentaram recidiva da lesão após mais de 7 anos de seguimento³.

Apesar dos relatos de pacientes previamente tratados apresentarem resposta menos favorável^{8,10}, em nossa casuística 57% destes apresentaram regressão total.

Antes do uso de OK-432 em nosso serviço, tentou-se a redução de lesões irredutíveis com drogas sistêmicas. A principal droga utilizada foi o alfa interferon, que possui ação antiangiogênica *in vitro* e *in vivo*⁶. Souza et al. relataram seis casos de lesões irredutíveis que usaram alfa interferon, obtendo em cinco resposta parcial, e em um nenhuma resposta. Após o início da utilização do OK-432, e com a boa resposta observada na maioria dos

casos, este passou a ser usado como primeira escolha. A utilização do alfa interferon passou a ser indicada nos pacientes sem resposta ao tratamento com o OK-432 e sem possibilidade de cirurgia, devido ao potencial de mutilação ou por lesão irremediável.

Concluimos, desta forma, que o OK-432 é uma droga segura e eficaz e pode ser indicada como tratamento de primeira escolha em pacientes com linfangiomas, pois oferece vantagens em relação à cirurgia, como menor morbidade, melhor custo-benefício, menor taxa de recaída e cirurgias menos mutilantes naqueles paciente com resposta parcial à droga^{1-3,6,7,10}.

Referências

- Smith RJH, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM. OK 432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:1195-9.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK 432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 1994;29(6):784-5.
- Schmidt B, Schimpt G, Höllwarth ME. OK 432 therapy of lymphangiomas in children. *Eur J Pediatr.* 1996;155:649-52.
- Molich HI, Unger EC, Witte CL, van Sonnenberg E. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas. *Radiology.* 1995;194:343-7.
- Giguere CM, Bauman NM, Smith RJ. New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(12 Pt 1):1066-75.
- Souza RJSP, Tone LG. Tratamento clínico do linfangioma com alfa-2a-interferon. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(2):139-42.
- Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pranskelley P, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(10):1137-44.
- Sanlialp I, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Sclerotherapy for lymphangioma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(7):795-800.
- Ishida N, Hoshino T. A streptococcal preparation as a potent biological response modifier OK 432. 2nd ed. Amsterdam: Excerpta Medica; 1985.
- Rautio R, Keski-Nisula L, Laranne J, Laasonen E. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2003;26(1):31-6.
- Tyota B. Clinical effects of a streptococcal preparation, OK 432, against head and neck cancers. *Jpn J Otol.* 1967;72:1332-8.
- Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takashi T. Intracystic injection of OK 432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg.* 1987;74:690-1.
- Hall N, Ade-Ajayi N, Brewis C, Roebuck DJ, Kiely EM, Drake DP, et al. Is intralesional injection of OK-432 effective in the treatment of lymphangioma in children? *Surgery.* 2003;133(3):238-42.

Correspondência:

Luiz Gonzaga Tone
 Departamento de Puericultura e Pediatria, Hospital das Clínicas,
 Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
 CEP 14049-900 - Ribeirão Preto, SP
 Fax: (16) 633.6695
 E-mail: lgtone@fmrp.usp.br