

Vaikų, sergančių limfangioma, gydymo preparatu OK-432 (picibaniliu) patirtis

OK-432 (Picibanil) therapy in children with lymphangioma

Gintarė Breivienė, Marytė Malevskienė, Andrius Čekuolis, Kęstutis Trainavičius

Vilniaus universiteto Vaikų ligoninė, Vaikų chirurgijos centras, Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Chirurgijos centras, Santariškių g. 7, LT-08406 Vilnius

El. paštas: breiviene@gmail.com

Vilnius University Children's Hospital, Center of Pediatric Surgery, Santariškių 7, LT-08406 Vilnius, Lithuania
E-mail: breiviene@gmail.com

Įvadas / tikslas

Pagrindinis limfangiomos gydymo būdas – jos pašalinimas. Tačiau radikaliai limfangiomą pašalinti ne visada įmanoma. Todėl ieškoma alternatyvių gydymo būdų. Pastaruoju metu labai paplito limfangiomų gydymas preparatu OK-432 (picibaniliu). Tyrimo tikslas – įvertinti vaikų limfangiomų gydymo rezultatus preparatu OK-432 (picibaniliu).

Ligoniai ir metodai

Per 12 metų (1995–2006) preparatu OK-432 buvo gydyti 26 ligoniai (nuo 6 mėn. iki 15 metų amžiaus), sergantys įvairios lokalizacijos limfangiomomis. Cistine (makrocistine) limfangiomos forma sirgo 14 ligonių, kavernine (mikrocistine) – 12 ligonių.

Rezultatai

Trylika iš 14 ligonių, kurie sirgo cistine limfangiomos forma, pasveiko. Viena ligonė, nepadėjus skleroterapijai, buvo operuota. Iš 12-os sirgusiųjų kavernine forma visai pasveiko trys, labai pagerėjo šešiems, truputį pagerėjo trims.

Išvada

Mūsų patirtis leidžia daryti išvadą, kad OK-432 yra veiksmingas vaistas gydant cistines limfangiomas, taip pat jis padeda ir daliai ligonių, sergančių kavernine ligos forma.

Pagrindiniai žodžiai: cistinė limfangioma, kaverninė limfangioma

Background / objective

The aim of this study was to evaluate the results of treatment with OK-432 of lymphangioma patients.

Patients and methods

During 12 years (1995–2006) we treated 26 children for lymphangiomas with OK-432. Their age ranged from 6 months to 15 years. Fourteen patients had cystic lymphangioma and 12 had cavernous lymphangioma.

Results

Thirteen patients with cystic lymphangioma recovered. One patient was operated on because of unsuccessful therapy, 3 patients from the 12 with cavernous lymphangiomas had a total shrinkage, 6 patients had a marked shrinkage and 3 a slight shrinkage.

Conclusion

Intralesional injection of OK-432 is an effective and safe treatment for lymphangiomas, especially for cystic lesions.

Key words: cystic lymphangioma, cavernous lymphangioma

Įvadas

Limfangioma – gana reta limfinės sistemos anomalija, savo išvaizda primenanti gerybinį naviką. Ši anomalija dažniausiai lokalizuojasi tose srityse, kuriose gausu limfagyslių: kakle, pažastyje, liežuvyje, retroperitoniniame tarpe. Apie 75% visų limfangiomų yra kaklo srityje [1]. Apie 50% bet kurios lokalizacijos limfangiomų diagnozuojamos tuoj po gimimo, 90% – iki dvejų metų amžiaus [2].

Pagrindinis gydymo būdas – limfangiomos pašalinimas [3]. Tačiau limfangiomą visiškai pašalinti išsaugant organus, nervus, kraujagysles ne visada įmanoma. Todėl ieškoma alternatyvių gydymo būdų. Pastaruoju metu labai paplito limfangiomų gydymas preparatu O-432 (picibaniliu) [4–7]. Tai liofilizuota, mažai virulentiška streptokoko štamo suspensija, paveikta penicilinu. Atlikus imunologinius tyrimus nustatyta, kad šis preparatas skatina makrofagų ir natūralių ląstelių žudikių citotoksiinį aktyvumą, tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) ir interleukino sekreciją. Šis preparatas Japonijoje plačiai vartojamas kaip imunoterapinis vaistas sergant piktybiniais navikais [8].

Nuo 1986 metų OK-432 injekcijomis Japonijoje buvo pradėti gydyti vaikai, sergantys limfangiomas. S. Ogita su bendraautoriais aprašė šio medikamento veikimo mechanizmą. Suleidus OK-432 į limfangiomą, vystosi uždegimas, neutrofilų ir makrofagų infiltracija cistos viduje. Šios ląstelės, aktyvintos OK-432, pradeda gaminti citokinus, kurie padidina endotelio pralaidumą – tai pagreitina limfos tėkmę, todėl mažėja cistos ertmė [9].

Ligoniai ir metodai

Nuo 1995 metų Vilniaus universiteto Vaikų ligoninės Chirurgijos skyriuje pradėjome gydyti vaikų lim-

fangiomas OK-432 injekcijomis (picibaniliu). Per 12 metų gydėme 26 ligonius nuo 6 mėnesių iki 15 metų amžiaus.

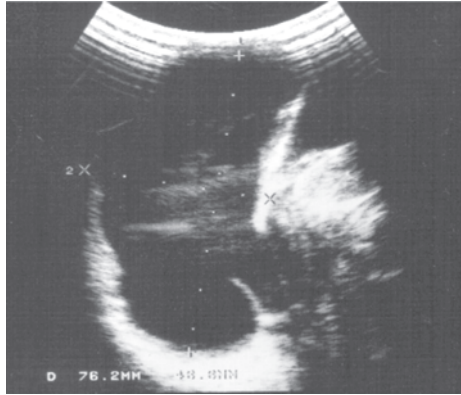
Mūsų ligoniams dažniausia limfangiomos lokalizacija buvo kaklas, pažandžio sritis, krūtinės ląstos siena (žr. lentelę).

Visiems ligoniams diagnozė, limfangiomos dydis ir forma buvo nustatyta echoskopu, daliai – kompiuterine tomografija arba magnetinio rezonanso tomografija (1, 2 pav.). 22 ligoniai iš pat pradžių buvo pradėti gydyti OK-432 skleroterapija, 4 vaikai – po nesėkmingos operacijos.

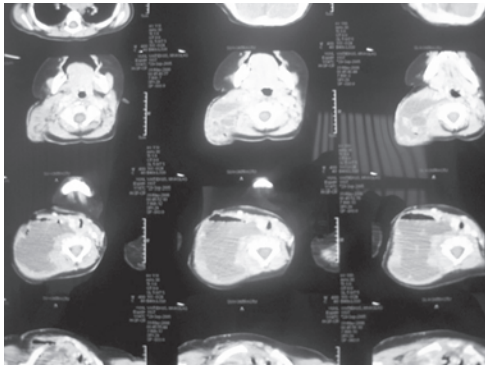
Gydydami ligonius OK-432 preparatu, naudojome daktaro S. Ogitos metodiką. Esant cistinei limfangiomai, ištraukę jos turinį, sušvirksdavome 0,1 mg preparato, atskiesto nuo 10 ml iki 40 ml fiziologinio

Lentelė. Limfangiomos lokalizacija ir forma

Limfangiomos lokalizacija	Ligonų skaičius	Cistinė forma	Kaverninė forma
Skrustas, burnos dugnas, liežuvis	1		1
Kaklas, tarpuplautis	2	2	
Pažandė	4		4
Kaklas	7	6	1
Skrustas	2	1	1
Burnos dugnas	1	1	
Krūtinės ląstos siena	3	1	2
Nugara	3	1	2
Pažastis	1		1
Žastas	1		1
Sėdmenys, tarpvietė	1		1
Iš viso	26	14	12



1 pav. Lig. A.K., 4 metų mergaitė. Echogramoje matoma didžiulė ertmė kaklo srityje, pilna skaidraus skysčio



2 pav. Lig. 6 mėn. kūdikis. KT nuotraukoje matoma pilna skysčio ertmė

tirpalo pagal tai, kiek išpunktuodavome cistos turinio. Procedūras atlikdavome 1–4 kartus, kol ligonis visiškai pasveikdavo. Esant kaverninei formai, preparatą, atskiestą iki 10 ml fiziologiniu skiediniu, leisdavome nuo 1 iki 8 kartų, kol vaistas būdavo veiksmingas. Procedūras kartodavome kas 6–8 savaites.

Sušvirkštus vaistų, vaikas karščiudavo nuo 1 iki 10 dienų, tačiau pavartojus antipiretikų temperatūra šiek tiek krisdavo, vaiko būklė būdavo gera. Švirkštimo vieta lengvai patindavo, parausdavo, kelias dienas ją skaudėdavo.

Rezultatai

Iš 14 vaikų, sirgusių cistine limfangioma, pasveiko trylika. Aštuoni vaikai pasveiko po vienos preparato OK-432 0,1 mg injekcijos, du – po dviejų, du – po trijų ir vienas – po keturių injekcijų. Vienam vaikui

po šešių preparato OK-432 injekcijų limfangioma sumažėjo labai nedaug, todėl jis buvo operuotas.

Trys ligoniai prieš gydymą OK-432 buvo operuoti, tačiau liga atsinaujino arba iš karto po operacijos progresavo.

Lig. I. Z., 10 metų berniukas, 1995 m. buvo operuotas Kijeve dėl cistinės kaklo limfangiomos. Po operacijos liga atsinaujino. 1996 metais kreipėsi į mūsų ligoninę. Gydymas keturiomis preparato OK-432 injekcijomis po 0,1 mg. Ligonis pasveiko.

Lig. K. Š., 5,5 metų, du kartus buvo operuota dėl kairiosios pažasties, kairio peties ir kairės krūtinės ląstos pusės cistinės limfangiomos. Liga atsinaujino. 1996 metais buvo gydyta preparato OK-432 viena 0,1 mg injekcija; ligonė pasveiko. Atvyko pasitikrinti 2002 metais, yra visiškai sveika.

Lig. M.V., 8 mėn. kūdikis, dėl kaklo ir tarpuplaučio cistinės limfangiomos 2006 metais buvo operuotas Baltijos–Amerikos klinikoje, tačiau limfangioma nebuvo pašalinta ir ėmė sparčiai didėti. Ligonis buvo perkeltas į mūsų ligoninę. Kadangi darinys spaudė trachėją, ją deformavo, kilo pavojus kvėpavimo takų praeinamumui. Ligonis buvo intubuotas, prijungtas DPV aparatas; polimakrocistinė limfangioma išpunktuota (apie 150 ml skaidraus gelsvo skysčio), suleista 0,1 mg OK-432, atskiesto 20 ml fiziologinio skiedinio. Pirmą parą injekcijos vieta patino, paraudo, padidėjo, tačiau antrą parą pradėjo trauktis, mažėti ir jau ketvirtą parą ligonį buvo galima atjungti nuo DPV aparato ir ekstubuoti. Vaikas apžiūrėtas po pusės metų – limfangioma išnyko, liko tik nedidelis limfmazgis buvusios patologijos vietoje.

Iš 14 ligonių, sirgusių cistine forma, vienam 2,5 metų berniukui, turėjusiam burnos dugno limfangiomą, gydymas šešiomis preparato OK-432 injekcijomis nepadėjo, jis buvo operuotas.

Iš 12 ligonių, gydytų nuo įvairios lokalizacijos kaverninės limfangiomos, pasveiko trys vaikai: du vaikai pasveiko po vienos, vienas – po aštuonių preparato OK-432 injekcijų, penkiems ligoniams limfangioma labai sumažėjo. Jie buvo gydyti nuo vienos iki septynių preparato OK-432 injekcijų. Du ligoniai šiuo metu gydomi toliau. Keturiems ligoniams gydymas skleroterapija padėjo nedaug: trys ligoniai buvo operuoti, vienas berniukas gydomas iki šiol.

Lig. V.S., 8 metų mergaitė, sirgo skruosto, pažandžio, burnos dugno, liežuvio limfangioma. Ji buvo operuota naujagimystėje du kartus – pašalinta pažandžio limfangioma ir dalis liežuvio. Pažandžio limfangioma atsinaujino. Po dviejų preparato OK-432 0,1 mg injekcijų pažandžio srities limfangioma regresavo, tačiau liežuvis liko didelis, netilpo burnoje, iš jo dažnai kraujuodavo, būdavo sunku valgyti ir kalbėti. Mergaitei buvo suleista šešios injekcijos po 0,04 mg OK-432 preparato, skiesto 3–4 ml fiziologinio tirpalo. Liežuvis sumažėjo, nustojo kraujuoti. Ligonė pasveiko.

Lig. U. M., 9 mėnesių mergaitė, buvo gydyta dėl gigantinės kaverninės abiejų pažandžių, kaklo limfangiomas aštuoniomis preparato OK-432 injekcijomis po 0,1 mg. Limfangioma visiškai regresavo. Dabar mergaitė yra sveika (3, 4 pav.).

Diskusija

Nors limfangioma yra gerybinė liga, bet jos gydymas yra būtinas dėl tų problemų, kurias ji gali sukelti, ypač jei jos lokalizacija yra galvos ir kaklo sritis. Limfangioma gali sukelti ūminę kvėpavimo takų obstrukciją, sutrikdyti kalbėjimą ir rijimą, be to, ji daro vaiko išvaizdą.

Dauguma autorių kaip pagrindinį rekomenduoja chirurginį limfangiomų gydymo būdą. Tačiau net ir labai patyrę chirurgai nurodo didelį komplikacijų (12–33%) ir ligos atkryčių (15–33%) skaičių [10, 11]. U.Orvydas ir J. L. Kasperbaueris, tyrę galvos ir kaklo limfangiomas, nurodo gana didelį galvinių nervų pažeidimo procentą – 20% iš 49 ligonių [12]. Esama aiškaus koreliacinio ryšio tarp operacijų ir chirurginių komplikacijų skaičiaus. Todėl labai svarbu iki galo pašalinti limfangiomą per pirmą chirurginę intervenciją. Galvos ir kaklo srityje dažnai tai būna ypač sunku. Jei tenka ligonį operuoti etapais, tai dar labiau padidina chirurginių komplikacijų riziką. Dėl šios priežasties galvos ir kaklo limfangiomas dažnai gydamos ne chirurginiais būdais [13].

Buvo pastebėta, kad infekcija gali sukelti visišką limfangiomas regresiją. Tai davė akstiną naudoti sklerozuojamuosius preparatus, kurie sukelia cistos epite-



3 pav. Lig. U. M., 9 mėnesių mergaitė iki gydymo



4 pav. Ta pati lig. U. M. po gydymo aštuoniomis OK-432 injekcijomis po 0,1 mg

lio destrukciją, dėl to sumažėja skysčio gamyba ir darinys subliūkšta [9].

Gerai rezultatai buvo gauti gydant limfangiomas bleomicinu: J. Orfordas ir kt. aprašo gerus rezultatus 88% ligonių [14]. Tačiau bleomicinas gali sukelti plaučių fibrozę, todėl jį vartoti buvo uždrausta.

Šiuo metu daugelyje vaikų chirurgijos klinikų limfangiomoms gydyti vartojamas preparatas OK-432. Septyniuose įvairių autorių atliktose studijose 64 vaikų gydymo rezultatai buvo tokie: 31 ligonis pasveiko, 12 – limfangioma labai sumažėjo, 10 – nedaug sumažėjo, 11 – gydymas buvo neveiksmingas [3, 5, 6, 15–18]. Rezultatai rodo, kad makrocistinės limfangiomas lengviau išgydomos nei kaverninės ar mikro-

cistinės, nes jungtys tarp cistinių ertmių leidžia geriau sklįsti sklerozuojančiam preparatui po visą limfangiomą [5, 6, 8].

Nesėkminga chirurginė intervencija trukdo sklerozuojamajam OK-432 poveikiui. Pooperaciniai ran-

dai neleidžia pasklisti preparatui po visą limfangiomą, todėl poveikis esti tik dalinis. Daugelio autorių duomenimis, OK-432 turi būti vartojamas pradiniams gydymui. Operuojama tik tada, kai nepadeda skleroterapija [3, 5, 6].

LITERATŪRA

- Mulliken JB. Vascular malformations of the head and neck. In Mulliken JB, Young AE. *Vascular Birthmarks*. WB Saunders, Philadelphia, 1988, p. 301–42.
- Sheth S, Nussbaum AR, Hutchins GM, Sanders RC. Cystic Hygromas in children: Sonographic pathologic correlation. *Radiology* 1987; 162: 821–4.
- Luzzatt C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child* 2000; 82: 316–8.
- Fukase S, Inamura K, Ohta N, Aoyagi M. Treatment of ranula with intracystic injection of the streptococcal preparation OK-432. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112 (3): 214–20.
- Luzzatto C, Lo Piccolo R, Fascetti Leon F, Zanon GF, Toffolutti T, Tregnaghi A. Further experience with OK-432 for lymphangiomas. *Ped Surg Intern* 2005; 21 (12): 969–72.
- Brewis C, Pracy JP, Albert DM. Treatment of lymphangiomas of the head in children by intralesional injection of OK-432 (Picibanil). *Clin Otolaryngol* 2000; 25: 130–4.
- Banieghbal B, Davies MRQ. Guidelines for the Successful treatment of lymphangioma with OK-432. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 103–7.
- Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg* 1987; 74: 690–1.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangiomas in children: why and how does it work? *Pediatr Surg* 1996; 31: 447–80.
- Kennedy TL. Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity. *Laryngoscope* 1989; 99(suppl. 49): 1–10.
- Emery PJ. Cystic hygroma of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 613–9.
- Orvidas U, Kasperbauer JL. Pediatric lymphangiomas of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 411–21.
- Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 263–70.
- Orford J, Barker A, Thonell S, King P, Murphy J. Bleomycin therapy for cystic hygroma. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1282–7.
- Greinwald JH, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bouman NM, Smith RJH. Treatment of lymphangiomas in children: an update of Picibanil (OK-432) sclerotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 381–7.
- Reinhardt MA, Nelson SC, Sencer SF, Bostrom BC, Kura-check S, Nesb ME. Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 232–6.
- Schmidt B, Schimpl G, Hollwarth ME. OK-432 therapy of lymphangiomas in children. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 649–52.
- Smith RJH, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bouman NM. OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1195–9.
- Kim KH, Sung MW, Roh JL. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 307–16.

Gauta: 2008-01-10

Priimta spaudai: 2008-05-06