

CZU: 617.51/.53-006.314-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.07>

LIMFANGIOAMELE ÎN REGIUNEA CAPULUI ȘI GÎTULUI LA COPII

RAILEAN Silvia¹, GUDUMAC Eva³, LISIȚA Natalia²,
GOLBAN Rodica², ȚÎBÎRNĂ Andrei⁴, BERNIC Jana³

¹ Catedra de chirurgie oro maxilofacială și pedodonție „Ion Lupan”,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

³ Catedra de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

⁴ Catedra de Oncologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat.

Introducere. Tratamentul limfangioamelor la copii este o provocare din cauza creșterii lente dar insidioase, cât și din cauza creșterii infiltrative. În regiunea capului și gâtului la copii problema rezolvării este un moment foarte dificil. Pe de o parte afectarea organelor localizate în această regiunea pe altă parte problema cosmetică și a creșterii copilului. Tratatamentul chirurgical eate de bază în tratamentul limfangioamelor la copii, dar singura metodă nu rezolvă problema în cauză.

Scopul. Evaluarea metodelor de tratament a limfangioamelor la copii.

Materiale și Metode. Studiul a fost efectuat în baza bibliografice și în special tratamentul limfangioamelor la copii în regiunea capului și gâtului cu preparate farmaceutice. Cel ami relatate în bibliografie au fost Sirolimul și Bleomycinul. Au fost examinați mai mulți parametri în ambele grupuri – vârsta, sexul, localizarea neoformațiunii, tratamentul și complicațiile urmate de tratament

Rezultate. S-a constatat efecte adverse mai severe în grupul copiilor care au primit Serolim în comparație ci cei care au fost tratați prin terapie de sclerozare cu Blaomycin.

Concluzie Siguranța este o preocupare majoră în tratamentul anomaliilor vasculare la copii. Utilizarea Sirolimului se indică în cazurile de pericol de viață a copilului. Sunt necesare cercetări suplimentare cu studii controlate randomizate pentru a stabili beneficiile utilizării off-label a sirolimusului în aceste procese patologice complexe.

Cuvinte cheie: malformații limfatice pediatrice, scleroterapie, revizuire sistematică, siroloim, anomalii vasculare, limfangiomatoză, masă pediatrică, rapamicina, malformații limfatice.

Summary. Lymphangiomas in the head and neck region in children.

Back ground. The treatment of lymphangiomas in children is a challenge because of slow but insidious growth, as well as because of infiltrative growth. In the region of the head and neck in children the problem of solving is a very difficult moment. On the one hand, the damage to the organs located in this region, on the other hand, the cosmetic problem and the growth of the child. Surgical treatment is the mainstay in the treatment of lymphangiomas in children, but the only method does not solve the problem in question.

The goal. Evaluation of methods of treatment of lymphangiomas in children.

Materials and methods. The study was carried out on the bibliographic basis and in particular the treatment of lymphangiomas in children in the head and neck region with pharmaceutical preparations. The ones reported in the bibliography were Sirolimus and Bleomycin. Several parameters were examined in both groups – age, sex, location of neoplasm, treatment and complications following treatment

Results. More severe adverse effects were found in the group of children who received Serolim compared to those who were treated by sclerotherapy with Blaomycin.

Conclusion Safety is a major concern in the treatment of vascular anomalies in children. The use of Sirolimus is indicated in cases of danger to the child's life. Further research with randomized controlled trials is needed to establish the benefits of off-label use of sirolimus in these complex pathological processes.

Keywords: pediatric lymphatic malformations, Sclerotherapy, Systematic review, Siroloim, Vascular anomaly, Lymphangiomatosis, Paediatric mass, Rapamycin, Lymphatic malformation

Резюме. Лимфангиомы области головы и шеи у детей.

Введение. Лечение лимфангиом у детей представляет собой сложную задачу из-за медленного, но коварного роста, а также из-за инфильтративного роста. В области головы и шеи у детей проблема решения очень сложный момент. С одной стороны, повреждение органов, расположенных в этой области, с другой стороны, косметическая проблема и рост ребенка. Хирургическое лечение является основным в лечении лимфангиом у детей, однако единственный метод не решает рассматриваемой проблемы.

Цель. Оценка методов лечения лимфангиом у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено на библиографической основе и, в частности, лечения лимфангиом у детей в области головы и шеи аптечными препаратами. В библиографии упоминаются сирололимус и блеомицин. В обеих группах исследовали несколько параметров – возраст, пол, локализацию новообразования, лечение и осложнения после лечения.

Результаты: В группе детей, получавших Серолим, были обнаружены более тяжелые побочные эффекты по сравнению с теми, кто лечился склеротерапией блеомицином.

Заключение Безопасность является серьезной проблемой при лечении сосудистых аномалий у детей. Применение Сирололимуса показано в случаях опасности для жизни ребенка. Необходимы дальнейшие исследования с рандомизированными контролируемые испытаниями, чтобы установить преимущества использования сирололимуса при этих сложных патологических процессах.

Ключевые слова: лимфатические мальформации у детей, склеротерапия, систематический обзор, сирололим, сосудистые аномалии, лимфангиоматоз, детские массы, рапамицин, лимфатические мальформации.

Întroducere.

Limfangioamele (malformațiile limfatice) fac parte din categoria patologiei de dezvoltare a sistemului limfatic. Etiologia nu este cunoscută dar se consideră că este de origine congenitală cauzată de dizembriogeneza sistemului limfatic. Este o patologie benignă, rară cu creștere în exces a țesutului limfatic atât în perioada prenatală cât și postnatală. Incidența patologiei vaselor limfatice din datele mai multor autori este de 1 la 2000 nou născuți vii. [1,2,3]. Această formă de patologie tumorală congenitală pentru prima dată a fost descrisă de Virchow în 1854 [4].

În sursele bibliografice se menționează că localizarea în regiunea capului și gâtului este cea mai frecventă și constituie 70 - 80%. Aceste atribute sunt prezente din cauza că mai mult de jumătate din numărul de ganglioni limfatici ai organismului sunt localizați în regiunea capului și gâtului. Din cauza concentrației mari a ganglionilor limfatici și a vaselor limfatice regiunea capului și gâtului este preferabilă și se găsește două ori mai mult în comparație cu alte regiuni ale organismului. 50% din ele sunt diagnosticate imediat după nașterea copilului, iar 90% din ele apar în primii doi ani de viață. Totodată, diagnosticul limfangioamelor la adulți este un fenomen foarte rar.

Clasificarea.

În funcție de volumul formațiunii limfangioamele sunt clasificate în chisturi mari (macrochisturi > 1 cm), mici (microchisturi ≤ 1cm) și combinate.

Formele generalizate de anomalii limfatice sunt cele care afectează mai multe organe - țesutul osos, ficatul, splina. Lymphangiomul Kaposiform (KLA), boala Gorham–Stout (GSD), forma tubulară de limfangioame (CCLA) sunt formele generalizate, iar Sindromul Proteu și sindromul CLOVES fac parte din categoria de sindrome cu dereglări la nivelul țesutului limfatic. [7-9].

Clinica.

Manifestările clinice și evoluția lor sunt direct proporționale cu localizarea anatomică, cu extinderea lor în plan calitativ și cantitativ. Creșterea limfangi-

oamelor este lentă dar insistentă. Inițial se prezintă în formă de un conglomerant moale, fără dureri. Creșterea intensivă poate fi cauzată de un traumatism, hemoragie intralezională, tromboza. Deaceia ele pot evolua la complicații severe care amenință viața copilului până la regrese spontanee fără a indica careva tratamente. Astfel limfangioamele cu localizare superficială apar în formă de bombare limitată de culoare roză sau galbenă. Cele cu localizare în planurile profunde sunt relatate să fie cu creștere difuză, nelimitată și fără modificări de culoare. Morfologic chisturile limfatice se caracterizează prin prezența unui lichid cu conținut de proteină care include celule de limfocite și macrofagi. Aceste manifestări morfologice le deosebește de cele generalizate [10]. Regresia spontană a limfangioamelor practice nu se întâlnește.

Complicație.

În funcție de calitatea și cantitatea tumorului, limfangioamele cu localizare în regiunea capului și gâtului au efecte negative asupra creșterii complexului maxilofacial în special manifestate în ocluzia copilului, poziția dinților pe arcada dentară, aspectul esthetic care generează probleme psihoemoționale, Problemele funcționale sunt legate de organelle localizate în regiunea capului și gâtului. Astfel, limfangioamele cu localizare în orbită se manifestă prin vedere scăzută, afectarea mușchilor cu limitări de mișcări ale globului ocular, ptoză palpebrală, exoftalm. Limfangioamele cu localizare în cavitatea bucală în special pe limbă, prezintă macrognatie, macroglisie, dereglări de mastecație, vorbire, respirație uneori și asfixie. Limfangioamele sunt leziuni tumorale benigne care de obicei cresc proporțional cu creșterea copilului. Însă unele condiții nefavorabile, ca hemoragia intratumorală, infecțiile, modificări hormonale sau traumatismele sunt factori, care pot declanșa creșterea rapidă și provoca dureri [5,6].

Tratamentul.

Reeșind din cele menționate mai sus cât și din relațiile surselor bibliografice se poate de spus că managementul de tratament este unul personalizat și

multidisciplinary, care depinde de simptomele prezente, funcțiile compromise, volumul și localizarea limfangiomului. Din totalitatea de metode menționate ele pot fi devizate în două compartimente: medicamentos și chirurgical. Cel medicamentos include preparate farmaceutice generale și locale injectabile intralezionale (intralezionale).

Tratamentul chirurgical se consideră cel mai frecvent și principal în managementul limfangioamelor. Paralel sursele relatează acțiunea farmaceutică asupra limfangioamelor care pot fi cu acțiune locală și cu acțiune generală. În baza surselor bibliografice o gamă largă de preparate farmaceutice sunt relatate în tratamentul limfangioamelor la copii, folosite pentru tratament atât general cât și local.

OK-432, doxycycline, bleomycin, ethanol, soluția hipertonică, acidul acetic, sodium tetradecyl sulfate sunt preparatele farmaceutice aplicate în sclerozarea limfangioamelor. [13,14,16]. Fiecare agent farmaceutic este documentat în protocoale clinice cu variate rezultate de succes

Sildenafilul, Sirolimul Propranololum sunt preparatele farmaceutice indicate pe cale orală. [11,12,15], Eficacitatea lor este relatată foarte divers în sursele bibliografice. Studiul prezent a fost inițiat cu scopul de a scoate în evidență cele mai eficiente preparate farmaceutice folosite în tratamentul copiilor cu limfangioame în regiunea capului și gâtului.

În scopul cercetării am studiat eficacitatea agenților farmaceutice folosite în general în formă internă și local în formă injectabile în managementul limfangioamelor la copii cu localizare în regiunea capului și gâtului.

Materiale și metode.

Cercetarea a fost analizată în baza relatărilor sistematice publicate în PubMed, Embase, și Google Scholar. Cuvintele cheie pentru căutarea informației au fost "limfangioma", "lymphatic malformation", "rapamycin", "low-flow malformation", "sirolimus", "children". Articolele alese au fost publicate în ultimii 5 ani. Au fost incluse doar articolele originale, care au inclus examinările și observațiile clinice. Criteriile de includere articole cu malformații venoase și malformații limfatice la copii în regiunea capului și gâtului. Toate studiile alese au fost concentrate pe terapia sistemică pentru LM în regiunea cap și gât la copii.

Din totalitatea de preparate farmaceutice folosite în tratamentul limfangioamelor cele mai frecvente relatări au fost cu privire la Sirolinum, iar în sclerozare Bleomycinul. Din aceste considerente am ales aceste două preparate farmaceutice folosite în tratamentul limfangioamelor la copii. În acest context publicațiile

au fost devizate în două categorii. În prima au fost incluse sursele bibliografice la care copiii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului au fost indicate preparatele de Sirolim. În grupul doi au fost incluși copiii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului la care au fost indicate tratamentul prin sclerozare cu Bleomycin.

Bleomycin este un preparat farmaceutic anti-tumor, care a fost descoperit de Umezawa în 1966. Acțiunea lui chimioterapeutică antitumorală, ca efect de sclerozare a endoteliului vascular a fost pentru prima dată aplicată cu succes și relatată de Jura și coaut. în 1977. La copiii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului, Bleomycina a fost aplicată în formă injectabilă intratumorală (sclerozare).

Sirolimus (rapamycin) este un preparat farmaceutic imunosupresor cu inhibiție asupra substanței mTOR., care este reglată de fosfo nositide-3-kinaza și acționează ca un comutator principal în numeroase procese celulare, cum ar fi creșterea și proliferarea celulelor și angiogeneza și limfangiogeneza. De obicei este folosit în transplantarea de organe cu scop de prevenire a regectării organelor. Aplicarea lui în tratamentul limfangioamelor a început a fi folosit în ultimii ani cu efect de tratament a limfangioamelor, însă continuă să fie un obiect de studiu.

Rezultate.

În total au fost alese pentru studiu 10 surse bibliografice, în care au fost incluși 195 copii cu diagnosticul de limfangioame în regiunea capului și gâtului.

Sirolimul a fost aplicat la 87 copii. Vârsta de la nou născut până la 6 ani. Doza inițială a fost de 0.8/kg, iar în perioada de tratament ele au ajuns la 12-15mg/kg. Durata tratamentului a durat în mediu 1-18 luni. Copii din acest subgroup, prezentau limfangioame extinse în regiunea capului și gâtului în special în etajul inferior, cu creștere infiltrativă și extinse în câteva regiuni. Din 87 de copii cu limfangioame pericol de viață au fost prezentate într-un singur articol, la 7 copii nou-născuți. Limfangioamele la cei 7 nou-născuți au fost depistate la nașterea copiilor cu prezența simptomelor de asfixie. Cu indicații de pericol de viață prin asfixie a copiilor, s-au efectuat traheostomii la toți 7 copii. Alte surse bibliografice informează despre prezența limfangioamelor cu creștere infiltrativă, localizate în treimea inferioară a capului și gâtului extinse, fără a menționa pericol de viață. La acești copii se menționează dureri, hemoragii cornice periodice.

În rezultatul tratamentului cu Sirolimul la toți autorii au fost bune. Autorii au menționat ameliorate exprimate prin micșorarea în volum a formațiunii, stoparea hemoragiei, regresie parțială. Dispari-

ția completă nu a fost obținută în toate 87 de cazuri incluși în cercetările studiate. Paloma Triana, coat. 2019, a constatat la 7 nou-născuți ameliorearea respirației și înlăturarea traheostomei la 6 din cei 7 copii nou-născuți.

În același timp, toți autorii au constatat un procent mare de complicații severe pe perioada de tratament cu imunodepresante în special cu Sirolim. În bibliografia studiată autorii indică complicații severe ca eroziuni gastrointestinale, leucopenia, infecții virale, eroziuni tegumentare, mărirea gamma-glutamin, transferazei (TG), trigliceridele.

AL doilea lot a inclus un număr de 98 copii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului, care au fost supuși tratamentului prin sclerozare. Cel mai solicitat preparat farmaceutic folosit în tratament a fost Bleomicinul. În unele cazuri el a fost folosit în combinație cu alte preparate. Vârsta copiilor a fost de la 3 ani la 14 ani. Doza inițială de la 0.3 mg/kg până la 1mg/kg, protocolul de sclerozare diferă de la autor la autor.

Localizarea anatomică indicată a fost treimea inferioară a feței, cu creștere infiltrativă, hemoragii, dereglări de vorbire, mastecație. Nu a fost relatat cazuri de pericol de viață doar Vipan Kumar și coat. 2021, au relatat un caz cu localizare în regiunile profunde și cu dereglări de respirație. În tratamentul copiilor din grupul doi pentru tratament s-a folosit Bleomicina introdusă în stroma lezională injectabilă. Procedurile de tratament au durat în timp și au fost de la 4 ședințe la 16 ședințe. Rezultatele căpătate au fost deasemenea bune, exprimate prin ameliorare prin reducerea limfangiomului în volum, dispariția problemelor funcționale în special respirația.

Rezultatele au fost în 70% excelente. Complicații au fost minimale în toate studiile examinate. S-a evidențiat edem moderat reversibil în toate studiile incluse. În unele cazuri febră tranzitorie,

Discuții.

Anomaliile vasculare sunt formațiuni de origine disembriogenă. Există formațiuni tumorale vasculare (caracterizate prin hipeplazia celulară a endoteliului) și malformații congenitale (cauzate de dereglările de la orarul embriogenetic) Există variate forme de malformațiuni vaselor sangvine și limfatice în special la copii și cu localizare în regiunea capului și gâtului. Malformațiile congenitale (slow-flow) apar clinic în forme de anomalii venoase, anomalii limfatice și combinate. Aceste malformații sunt prezente la nașterea copilului și se caracterizează cu o creștere lentă progresivă, deseori sub acțiunea unor factori nocivi (traumatisme) se manifestă prin creștere intensivă și infiltrativă. Chiar dacă ele sunt relatate ca fiind

rare copiii cu limfangioame prezintă deformații ale reliefului anatomic a feței, aspect cosmetic nefavorabil, iar complexitatea regiunii capului și gâtului face ca limfangioamele să se extindă în mai multe zone anatomice. Tratamentul lor constă în necesitatea de tratamente îndelungate, în mai multe ședințe etc. Din studiile examinate în această cercetare am constatat că toate malformațiile limfatice și venoase clinic apar cu dereglări atât calitative (defecte estetice, dereglări de vorbire, respirație) cât și cantitative (extinderea lor în câteva zone anatomice) În rezultatul examinărilor toate limfangioamele au o creștere infiltrativă iar tratamentul chirurgical cu toate că este metoda de bază în nu rezolvă definitiv cazurile. Până în prezent nu există un protocol bine determinat în tratamentul limfangioamelor la copii ceea ce se observă în relatările autorilor incluși în această cercetare. Tot odată autorii au scopul de a restabili funcția și aspectul estetic. Din cauza creșterii infiltrative, pereților subțiri ale leziunii, care nu sunt limitați numai într-un singur plan tratamentul chirurgical rezultă în complicații majore (10-53%) cum sunt leziuni vasculare cu hemoragii, leziuni ale sistemului nervos, cicatrici [24,25]. Tratamentul farmaceutic cu Sirolinum și Bleomicin au fost cele mai preferate în sursele bibliografice studiate.

Dar studiile nu au conținut un protocol standard de tratament a limfangioamelor la copii: nici pentru Sirolinum și nici pentru cele sclerozante – Bleomicina.

Sursele bibliografice incluse în studiu afirmă rolul tratamentului chirurgical ca fiind cel de bază dar înlăturarea leziunii tumorale pe cale chirurgicală nu au rezolvat cazurile definitiv. chiar după mai multe încercări de tratament chirurgical. Din analiza bibliografică autorii menționează și rolul chirurgie ca un element neapărat de diagnostic în special a formelor limfangioamelor. Tratamentul chirurgical în combinație cu cel general și cel local prin sclerozare este menționat de autorii incluși în acest studiu. [16-25].

În studiul prezent am ales articole cu situații clinice aproximativ identice în cele două subgrupuri. Excepție a fost stidul efectuat de Paloma Triana și coat. 2019, care a folosit Sirolimum la 7 nou-născuți cu indicații de pericol de viață. Pentru indicații vitale acești 7 nou-născuți cu limfangioame extinse în treimea inferioară a capului și gâtului, preventiv inițierii tratamentului cu Sirolim, au fost supuși trahestomei. Tratamentul cu Sirolim a contribuit la micșorarea în volum a leziunii limfatice, ameliorarea respirației după care a fost posibilă extragerea stomei la 6 copii din 7 nou-născuți.

Folisirea Sirolimumului la alți autori nu au fost copii cu pericol de viață. Tratamentul la copiii cu Sirolim a fost îndelungat în mediu 12 luni. Luând în considera-

ție efectele adverse severe (Tabel 1), utilizarea sirolimului necesită o analiză atentă a riscurilor-beneficii, o urmărire atentă și un raport al posibilelor efecte. În cazurile tratamentului prin scleroterapie indicațiile au fost în majoritatea cazurilor cu limfangioame extinse însă fără pericol de viață

În ambele grupuri s-au manifestat creșterea insidioasă. În grupul doi însă au fost indicate preparate pentru scleroterapie Bleomycin, Unii autori au folosit Bleomycina în combinație cu alte preparate [21]. În grupul doi complicațiile au fost minimale și tranzitorii în managementul de tratament.

În studiul prezent s-a constatat că complicațiile sunt mult mai severe în copii cu tratament Sirolim în comparație cu cei care au primit Bleomycin. Efectele adverse a Sirolimului au fost în formă de problemă gastrointestinală, (ulcer stomacal), neutropenie, dislipidemie, mărirea gamma-glutamin, transferase (TG), trigliceridele, infecții virale, exeme ale pielii. Însă în prezent pentru tratamentul limfangioamelor la copii sunt necesare studii controlate randomizate suplimentare pentru a stabili eficacitatea sirolimusului și a efectelor adverse pe termen lung și pentru a clarifica ce tip de anomalii vasculare beneficiază.

Efectele adverse relatate în urma aplicării substanței Blyomycin au fost minimale în formă edeme tranzitorii minore, febră.

Concluzie.

Siguranța este o preocupare majoră în tratamentul anomaliilor vasculare. Deoarece majoritatea pacienților necesită tratament pe termen lung și sunt cel mai adesea de vârstă pediatrică alegerea protocolului de tratament trebuie să fie bine calculat. În acest scop prioritate are tratamentul prin sclerizare cu Bleomycin uneori în combinație cu tratamentul altor substanțe sau pe cale chirurgicală.

Utilizarea Sirolimului din sursele examinate se indică în cazurile de pericol de viață a copilului. Sunt necesare cercetări suplimentare cu studii controlate randomizate pentru a stabili beneficiile utilizării off-label a sirolimusului în aceste procese patologice complexe.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada intergală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie

- Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL Jr, Hoffer FA, et al. Lymphatic malformations: review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (2010) 142:795–803.e1. 10.1016/j.otohns.2010.02.026.
- Lokmic Z, Mitchell GM, Koh Wee Chong N, Bastiaanse J, Gerrand Y-W, Zeng Y, et al. Isolation of human lymphatic malformation endothelial cells, their in vitro characterization and in vivo survival in a mouse xenograft model. *Angiogenesis.* (2014) 17:1–15. 10.1007/s10456-013-9371-8.
- Xiaowei Liu, Cheng Cheng, Kai Chen, Yeming Wu, Zhixiang Wu. Recent Progress in Lymphangioma. Published online 2021 Dec 15. doi: 10.3389/fped.2021.735832
- Kheur Supriya M, Samapika R, Yashwant I, Desai RS. Lymphangioma of Tongue: A Rare Entity. *Indian Journal of Dental Advancements.* 2011;3(3):635–37.
- Wiegand S, Ott A, Zimmermann AP, Wilhelm T, Eivazi B, Werner JA (2013) Localization of lymphatic malformations of the neck. *Lymphat Res Biol* 11:101–103.
- Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, Mandic R, Werner JA (2009) Microcystic lymphatic malformations of the tongue: diagnosis, classification, and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:976–983
- Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical features and prognosis of generalized lymphatic anomaly, kaposiform lymphangiomatosis, and gorham-stout disease. *Pediatr Blood Cancer.* (2016) 63:832–8. 10.1002/pbc.25914
- Adams DM, Fishman SJ. Late sequelae and long-term outcomes of vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg.* (2017) 26: 317–321. 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.007
- Ozeki M, Fukao T. Generalized lymphatic anomaly and gorham-stout disease: overview and recent insights. *Adv Wound Care.* (2019) 8:230–45. 10.1089/wound.2018.0850
- Whimster IW. The pathology of lymphangioma circumscriptum. *Br J Dermatol.* (1976) 94:473–86. 10.1111/j.1365-2133.1976.tb05134.x]
- Swarbrick AW, Frederiks AJ, Foster RS (2021) Systematic review of sirolimus in dermatological conditions. *Australas J Dermatol.* <https://doi.org/10.1111/ajd.13671>
- McKeage K, Murdoch D, Goa KL (2003) The sirolimus-eluting stent: a review of its use in the treatment of coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 3(3):211–230. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303030-00007>
- Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Werner JA. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. *Head Neck.* (2011) 33:1649–55. 10.1002/hed.21552
- Leung M, Leung L, Fung D, Poon WL, Liu C, Chung K, et al. Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol. *Eur J Pediatr Surg.* (2014) 24:97–101. 10.1055/s-0033-1354585
- Xiaowei Liu, Cheng Cheng, Kai Chen, Yeming Wu, Zhixiang Wu. Recent Progress in Lymphangioma. Published online 2021 Dec 15. doi: 10.3389/fped.2021.735832

16. Changhua Wu, Dan Song, Lei Guo, Liang Wang. Department of Vascular Anomalies and Interventional Radiology, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan, China. Refractory Head and Neck Lymphatic Malformation in Infants Treated With Sirolimus: A Case Series. *Front. Oncol.*, 2021. Sec. Head and Neck Cancer. Volume 11 - 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.616702>
17. Annabel Maruani, MD, Elsa Tavernier, PhD; Olivia Boccara, MD; et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1289-1298. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3459 Original Investigation
18. Steven Curry, Andrew Logeman, Dwight Jones. Sirolimus: A Successful Medical Treatment for Head and Neck Lymphatic Malformations. Case Report. *Open*. <https://www.hindawi.com/journals/cricot/2019/2076798/>
19. Paloma Triana, Miriam Miguel, Mercedes Díaz, Marta Cabrera, Juan Carlos López Gutiérrez. Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations. 2019 Oct;17(5):504-511. doi: 10.1089/lrb.2018.0068. Epub 2019 Apr 13.
20. Annegret Holm, Maroeska te Loo, Leo Schultze Kool, Päivi Salminen, Veronica Celis, Eulalia Basella, Sophie Duignan, Veronika Dvorakova, Alan D. Irvine, Laurence M. Boon, Miikka Vikkula, Nader Ghaffarpour, Charlotte M. Niemeyer, Jochen Rössler, and Friedrich G. Kapp. Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. *Front Pediatr.* 2021; 9: 697960. Published online 2021 Sep 30. doi: 10.3389/fped.2021.697960
21. Jungil Hwang, Yung Ki Lee, and Jin Sik Burm. Treatment of Tongue Lymphangioma with Intralesional Combination Injection of Steroid, Bleomycin and Bevacizumab. *Arch Craniofac Surg.* 2017 Mar; 18(1): 54–58. Published online 2017 Mar 25. doi: 10.7181/acfs.2017.18.1.54
22. Naqoosh Haidry, Peeyush Shivhare, Aiswarya Vaidyanathan, Aiswarya VaidyanathanEjaz, Ahmad Mokhtar. Lymphangioma of the Oral and Maxillofacial Region: A Report of Three Cases. *December 2022 Cureus* 14(12) DOI:10.7759/cureus.32577 License CC BY https://www.researchgate.net/publication/366330180_Lymphangioma_of_the_Oral_and_Maxillofacial_Region_A_Report_of_Three_Cases
23. Abbas M Mungia, Jeremiah Robert Moshy, Sira Stanslaus Owibingire, Karpal Singh Sohal, Arnold A Mtenga, Gemma Z Berege. Head and Neck Lymphatic Malformation Management Algorithm: An Experience from a Tertiary Centre in Tanzania. 1 2 2 1,2 1 Department of Dental services, Muhimbili National Hospital. Dar es Salaam, Tanzania. 2 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Muhimbili University of Health and Allied Sciences. Dar es Salaam, Tanzania. *Medical Journal of Zambia*, Vol. 48 (2): 114 - 118 (2021).
24. Vlahovic A., Gazikalovic A., and O. Adjić. Bleomycin sclerotherapy for lymphatic malformation after unsuccessful surgical excision: case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015 Oct; 35(5): 365–367. doi: 10.14639/0392-100X-105513. PMID: 26824921
25. Vipin Kumar, Subhasis Roy Choudhury, Partap Singh Yadav, Vikram Khanna, Amit Gupta, Rajiv Chadha, and Rama Anand. Results of Injection Sclerotherapy with Bleomycin in Pediatric Lymphatic Malformations. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021 Jul-Aug; 26(4): 223–227. Published online 2021 Jul 12. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_94_20