

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**NARA FROTA ANDRÉ**

**MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS EM CRIANÇAS: UMA ANÁLISE DE 10 ANOS DOS  
ATENDIMENTOS NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UFPR**

**CURITIBA  
2018**

**NARA FROTA ANDRÉ**

**MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS EM CRIANÇAS: UMA ANÁLISE DE 10 ANOS DOS  
ATENDIMENTOS NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UFPR**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Dermatologia Pediátrica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito para finalização da Especialização.

Orientadora: Dra. Kerstin Taniguchi Abagge

CURITIBA  
2018

**ARTIGO ORIGINAL:****MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS EM CRIANÇAS: UMA ANÁLISE DE 10 ANOS DOS ATENDIMENTOS NO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

Nara Frota André<sup>1</sup>, Vânia Oliveira de Carvalho<sup>2</sup>, Kerstin Taniguchi Abagge<sup>3</sup>

1- Aluna da Especialização em Dermatologia Pediátrica na Universidade Federal do Paraná (UFPR).

E-mail: [nara\\_frota@yahoo.com.br](mailto:nara_frota@yahoo.com.br)

Link do Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8885512930384086>

Participou do estudo de revisão da literatura, elaboração do projeto, obtenção dos dados e redação do artigo

2-Pediatra e Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR, professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

E-mail: [rcarvalho50@hotmail.com](mailto:rcarvalho50@hotmail.com)

Link do Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8880117837059225>

Participou do estudo na obtenção de dados, análise estatística, redação e revisão do manuscrito final.

3- Pediatra e Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR, professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

E-mail : [kerstinabagge@gmail.com](mailto:kerstinabagge@gmail.com)

Link do Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0243311789950152>

Participou do estudo na concepção e desenho da pesquisa, revisão da literatura, obtenção de dados, redação do manuscrito e revisão crítica do artigo quanto ao conteúdo intelectual.

Autor correspondente:

Nara Frota André

Rua Itupava 72 apto 24 Alto da Glória CEP 80045140. Curitiba, Paraná

Não há conflito de interesses

Texto: 2118

Resumo: 250

Tabelas: 2

Gráficos: 1

Figuras: 3

## **MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS: UMA ANÁLISE DE 10 ANOS DOS ATENDIMENTOS EM CRIANÇAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

### **RESUMO**

**FUNDAMENTOS:** A patogênese das malformações linfáticas (ML) ainda é pouco compreendida. O tratamento envolve cirurgia, escleroterapia ou combinação de ambos. Medicações sistêmicas como sildenafil e sirolimus têm sido usadas como tratamento com resultados promissores.

**OBJETIVOS:** Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com ML atendidos em um serviço de dermatologia pediátrica e a resposta às abordagens terapêuticas não cirúrgicas.

**MÉTODOS:** Estudo retrospectivo com a revisão dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de ML atendidos no ambulatório de dermatopediatria de um hospital terciário entre janeiro de 2007 a dezembro de 2017. Os dados foram apresentados em valores absolutos, média, mediana e frequências.

**RESULTADOS:** Foram incluídos 24 pacientes no estudo. A ML simples macrocística foi a mais comumente observada, seguida da simples microcística e da combinada venolinfática. As ML localizavam-se principalmente na cabeça, pescoço e tórax. O tratamento prévio mais frequente foi escleroterapia. Os tratamentos clínicos utilizados foram sildenafil isolado, sirolimus após sildenafil e sirolimus isolado. Na avaliação do tratamento com sildenafil foram incluídos 13 pacientes. As graduações de melhora variaram de 50 a 100% em 5 pacientes, de 1 a 50% em 5 pacientes e em 3 não houve resposta. Cinco pacientes utilizaram sildenafil e, posteriormente, sirolimus.

**LIMITAÇÕES DO ESTUDO:** Estudo retrospectivo.

**CONCLUSÕES:** O manejo clínico das malformações linfáticas é desafiador. Os resultados obtidos com o sildenafil foram positivos na maioria dos casos. A resposta ao sirolimus foi considerada satisfatória em 5 dos 7 casos tratados. Ambos sildenafil e sirolimus são opções relevantes no tratamento conservador das ML.

**PALAVRAS-CHAVE:** malformações linfáticas, linfangiomas, sildenafil, sirolimus

## **LYMPHATIC MALFORMATIONS: A 10 YEAR ANALYSIS OF CHILD CARE IN THE HOSPITAL DE CLÍNICAS UFPR**

### **ABSTRACT**

**ELEMENTS:** Pathogenesis of lymphatic malformations (LM) is still poorly understood. Treatment involves surgery, sclerotherapy or a combination of both. Systemic medications such as sildenafil and sirolimus have been used with promising results.

**OBJECTIVE:** To describe the clinical and epidemiological profile of patients with LM seen in a pediatric dermatology division and the response to non-surgical therapeutic approaches.

**METHOD:** Retrospective study with the review of medical records of patients diagnosed with LM seen at the pediatric dermatology outpatient clinic of a tertiary hospital between January 2007 and December 2017. Data were presented in absolute values, mean, median and frequencies.

**RESULTS:** Twenty-four patients were included in the study. Simple macrocystic LM was the most commonly observed, followed by simple microcystic and combined venolymphatic. LMs were mainly located in the head, neck and thorax. The most frequent previous treatment was sclerotherapy. Clinical treatments used were sildenafil alone, sildenafil followed by sirolimus and sirolimus alone. In the evaluation of treatment with sildenafil, 13 patients were included. Improvement scores varied from 50 to 100% in 5 patients, from 1 to 50% in 5 patients, and in 3 patients there was no response. Five patients used sildenafil followed by sirolimus.

**LIMITATIONS:** Retrospective study.

**CONCLUSIONS:** Clinical management of lymphatic malformations is challenging. The results obtained with sildenafil were positive in most of the cases. The response to sirolimus was considered satisfactory in 5 of the 7 cases treated. Both sildenafil and sirolimus are options to be considered in conservative treatment of LM.

**KEYWORDS:** lymphatic malformations, lymphangiomas, sildenafil, sirolimus

## 1 INTRODUÇÃO

As malformações vasculares são anomalias estruturais dos vasos causadas por erros na morfogênese vascular (1). Podem ser simples, quando há a alteração de apenas um tipo de vaso, ou mistas, quando há presença de duas ou mais linhagens vasculares (veias, artérias ou linfáticos) (2).

As malformações linfáticas (ML) são alterações congênitas do sistema linfático, que ocorrem por falha de causa ainda desconhecida durante a embriogênese. São vasos e espaços císticos preenchidos por fluido proteico que geralmente não se conectam com o sistema linfático normal. São consideradas malformações vasculares de baixo fluxo e podem ser classificadas como lesões macrocísticas, microcísticas ou mistas (1,3). Usualmente estão presentes ao nascimento (porém nem sempre visíveis) e podem ocorrer em qualquer parte da pele e das mucosas, sendo mais frequentes na cabeça e pescoço, seguidas pelas extremidades proximais, nádegas e tronco. A ML microcística se apresenta com vesículas confluentes que podem drenar líquido claro e formar crostículas (fig.1) e a ML macrocística é geralmente uma única massa de consistência firme, com coloração da pele e geralmente assintomática (fig. 2). Já a ML mista associa ambos os tipos de lesões (fig. 3). A incidência de malformações linfáticas é estimada entre 1,2-2,8%, ou um em cada 2000 a 4000 nascidos vivos (4, 5).

A *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) classifica as ML conforme a tabela 1:

Tabela 1: Classificação das malformações linfáticas pela Sociedade Internacional do Estudo das Anomalias Vasculares

<b>Malformações Linfáticas</b>
ML Comuns ( císticas)
ML Macrocísticas
ML Microcísticas
ML Mistas
Anomalias Linfáticas Generalizadas(ALG)
ML na doença de Gorham-Stout
ML tipo Channe 1
Linfedema primário
Outras

Fonte: ISVVA 2014

Eles geralmente não regredem espontaneamente e seu volume pode aumentar como resultado de sangramento, acúmulo de líquido ou inflamação que pode ocorrer espontaneamente nas lesões ou devido a infecções ou trauma local.

O objetivo do tratamento é manter a funcionalidade, controlar sintomas associados e preservar a integridade estética (6, 7).

O tratamento das malformações linfáticas é difícil e requer equipes multidisciplinares para abordagem clínica e cirúrgica. Para lesões localizadas, a excisão completa é possível. Nas formas difusas ou com lesões extensas, torna-se necessária uma abordagem mais cuidadosa, geralmente em várias sessões, com necessidade de internações e procedimentos. Métodos terapêuticos envolvem cirurgia, agentes esclerosantes como o picibanil (OK-432), a bleomicina, a doxiciclina, o etanol e a solução salina hipertônica; a terapia a laser ou a combinação destes (6,8).

Recentemente, medicações administradas por via oral, como o sildenafil e o sirolimus têm sido utilizadas na abordagem terapêutica dos linfangiomas com resultados promissores. O sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, que inibe a degradação o GMP-cíclico. Acredita-se que as malformações linfáticas se desenvolvam a partir de sacos linfáticos primitivos. A contração das camadas espessas musculares poderia aumentar a pressão intramural e causar dilatação cística. Uma possível explicação para o efeito terapêutico observado nesta série é o relaxamento do músculo liso seguido de descompressão cística. Alternativamente, o relaxamento pode permitir a abertura de espaços linfáticos secundários ou o sildenafil pode normalizar a disfunção endotelial linfática (9,10). Já o sirolimus é um inibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) usado na prevenção de rejeição de órgãos em transplantados renais, tanto em adultos como em crianças. Os mTOR atuam no catabolismo e anabolismo celular, na angiogênese e no crescimento celular. Ele ativa síntese de proteínas, resultando em numerosos processos celulares incluindo proliferação celular e aumentando a angiogênese, assim desempenhando um papel chave na patogênese de várias anomalias vasculares (11). O sirolimus, então, apresenta atividade antiangiogênica por prejudicar a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que é um regulador chave na linfangiogênese e angiogênese. Além disso, o mTOR tem sido encontrado superexpresso nas células endoteliais das malformações vasculares. Como resultado, o sirolimus pode ser uma opção terapêutica para pacientes com anomalias vasculares, incluindo malformações linfáticas (12). Desse modo, o sildenafil e o sirolimus podem ser usados no manejo das ML em monoterapia ou em conjunto com outros tratamentos (12,13).

## 2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e analítico aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição número do protocolo 76471717.2.0000.0096. Foi realizado através da revisão dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de malformação linfática atendidos no ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre janeiro de 2007 a dezembro de 2017.

Avaliou-se os seguintes dados: gênero, cor, idade de manifestação, idade da consulta, diagnóstico pré-natal, localização das lesões, tipo de malformação linfática, tratamento instituído e resposta terapêutica. Foi consultado também o arquivo de imagens do serviço.

Os dados foram apresentados em valores absolutos, média, mediana e frequências. A análise estatística foi realizada pelo programa JMP10®.



### 3 RESULTADOS

Foram incluídos 24 pacientes (Tabela 1), sendo 14 do sexo masculino e 10 do sexo feminino; 19 brancos e 5 pardos. A ML simples macrocística (67%) foi a mais observada, seguida da simples microcística (17%) e combinada venolinfática (12%). As ML localizavam-se principalmente na cabeça (42%), seguida de pescoço (30%), tórax (17%), abdome (8%) e membro superior (2%).

Tabela 2: Características clínico-epidemiológicas das Malformações Linfáticas (ML)

<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Masculino	14	58
Feminino	10	42
<b>Cor</b>		
Branco	19	80
Pardo	5	20
<b>Localização</b>		
Cabeça	10	42
Pescoço	7	30
Tórax	4	17
Abdome	2	8
Abdome e Membro Superior	1	2
<b>Subtipo morfológico</b>		
Macrocística	16	67
Microcística	4	17
Macro e microcística (mista)	1	4
Combinada venolinfática	3	12

Fonte: O autor N= 24

Em 21 dos 24 pacientes foi indicado algum tratamento clínico, dois pacientes foram encaminhados ao Serviço de Cirurgia Pediátrica e um foi manejado de forma expectante.

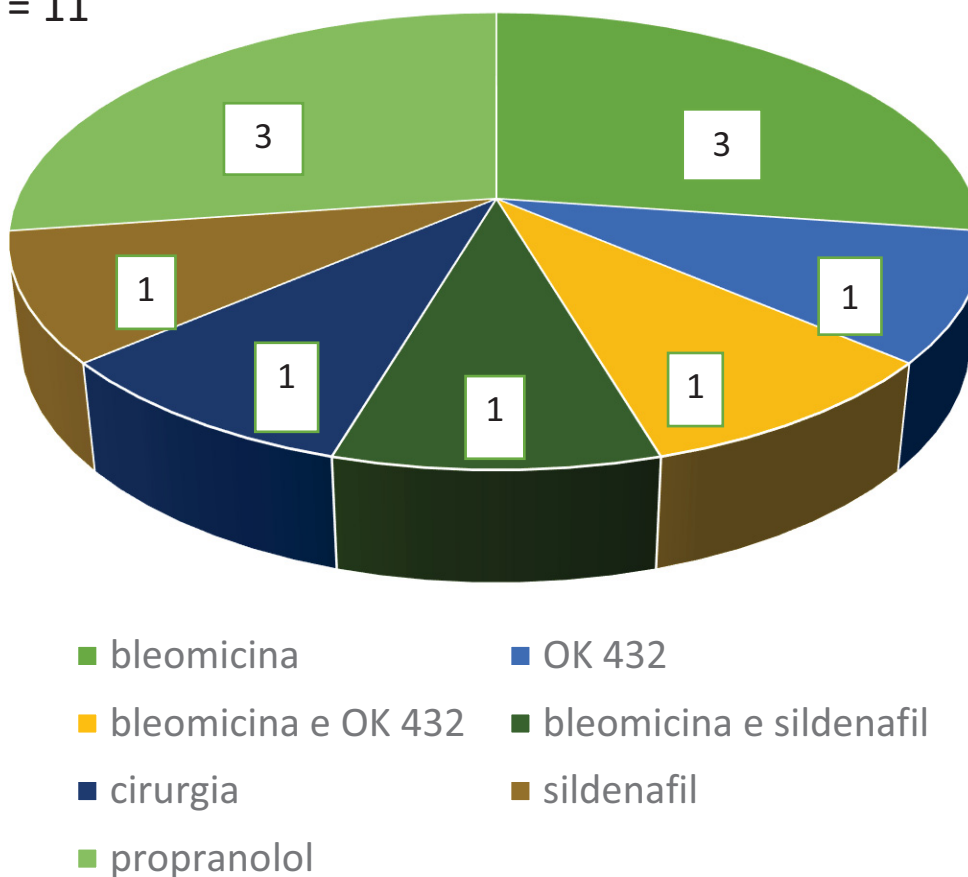
A média de idade de surgimento dos sintomas foi de 18 meses e a mediana de idade foi de zero (ao nascimento) variando de 0 a 150 meses. Apenas 5 pacientes apresentavam diagnóstico pré-natal da ML.

Onze pacientes já haviam se submetido a algum tipo de tratamento prévio e treze não receberam nenhum tratamento anterior. O tratamento prévio mais frequente foi a escleroterapia, sendo que o uso dos agentes esclerosantes e os demais tratamentos prévios estão detalhados no gráfico 1.

Gráfico 1

### Tratamentos prévios relatados nos pacientes com malformações linfáticas

n = 11



Fonte: O Autor

Os tratamentos clínicos utilizados foram: sildenafil isolado (58%), sildenafil seguido de sirolimus (20%) e sirolimus isolado (14%).

Treze pacientes utilizaram o sildenafil, sendo 9 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. As doses utilizadas basearam-se no protocolo do serviço, ou seja, pacientes de 8-20kg: 12,5mg 3 vezes ao dia e pacientes maiores de 20kg: 25mg 3 vezes ao dia. Observou-se pelo menos um episódio de priapismo durante o tratamento em todos os meninos e a média de uso do sildenafil foi de 8,8 meses (mediana de 1 a 48 meses). As graduações de melhora variaram de 50 a 100% (ótima) em 5 pacientes, de 1 a 50% (moderada) em 5 pacientes e em 3 não houve resposta mensuradas por um protocolo de

avaliação de malformações linfáticas preenchido pelo médico e pelos pais do pacientes a cada consulta e ao final do tratamento.

Cinco pacientes utilizaram o sildenafil e, posteriormente, o sirolimus, seja por melhora apenas parcial com o uso do sildenafil, seja por não resposta ao tratamento prévio. A dose utilizada do sirolimus foi de  $0,8\text{mg}/\text{m}^2$  duas vezes ao dia também com base em publicações prévias (12, 14). Todos estes pacientes tiveram diminuição do volume da lesão e seguem em uso do medicamento e em acompanhamento no ambulatório dermatopediatria.

Os resultados pós tratamento podem ser observados nas figuras 1, 2 e 3.



Figura 1. Resposta ao tratamento com sildenafil. (A) ML macrocística antes do tratamento com sildenafil. (B) Após término do tratamento com sildenafil (20 semanas).



Figura 2: Resposta parcial ao sildenafil. (A) ML antes do tratamento com sildenafil e (B) após término do tratamento com sildenafil (20 semanas) .



Figura 3: Tratamento com sirolimus após sildenafil:(A) antes do início do sirolimus; (B) 6 meses em uso de sirolimus e (C) 12 meses em uso de sirolimus.

## 4 DISCUSSÃO

Aproximadamente 50% das ML está presente ao nascimento e 90% é diagnosticada antes dos dois anos de idade. Ambos os sexos são igualmente afetados (15). Embora o número de pacientes seja pequeno, no presente estudo houve uma discreta predileção pelo no sexo masculino e média de idade de detecção das MLs foi de 18 meses.

Dezpacientes apresentaram lesão na cabeça e 7 no pescoço, dado concordante com o estudo de Hancock *et al.* que mostraram que a maioria das ML macrocísticas se localizam na cabeça, pescoço e axila (15).

A extensão anatômica da ML pode ser subestimada ao exame clínico e ultrassonográfico, sendo a ressonância magnética (particularmente a angioressonância) eficaz para delinear a magnitude da malformação vascular e sua relação com estruturas vitais e se tornou o padrão ouro para o diagnóstico de lesões vasculares de baixo fluxo (16). No nosso estudo, 19 dos 24 pacientes realizaram o exame de imagem (ressonância magnética ou angio-ressonância). O ultrassom também pode ser útil no diagnóstico, tanto pré-natal como pós-natal (16). No presente estudo foram relatados somente cinco casos de pacientes com diagnóstico pré-natal. Entretanto, por ser um estudo retrospectivo, nem sempre este dado estava registrado no prontuário.

As ML são usualmente manejadas de maneira invasiva com escleroterapia, cirurgia ou ambos. O tratamento clínico medicamentoso é reservado a um grupo de pacientes que não obtiveram sucesso com os tratamentos anteriores, nos que não desejam se submeter ao tratamento cirúrgico ou naqueles nos quais o volume, a localização anatômica, a proximidade de estruturas nobres (como nervos, veias ou artérias) ou o aspecto multiloculado contra-indicam a esclerose ou o procedimento cirúrgico (16). Assim, tratamentos clínicos objetivam diminuir o volume das lesões para posterior manejo cirúrgico ou, ainda, tornar desnecessária a abordagem mais invasiva (17,18). Os tratamentos clínicos disponíveis são o sildenafil e o sirolimus, mas ainda são poucos os estudos que comprovam a sua eficácia ou que comparam os seus resultados com os tratamentos convencionais (18,19).

O tratamento das ML com o sildenafil tem mostrado resultados variáveis. Após sua suspensão há relatos de recrescimento das ML e isso pode ocorrer exatamente pelo seu mecanismo de ação, que é o relaxamento da camada muscular dos vasos linfáticos (13, 18). No presente estudo foi possível a avaliação clínica da resposta com o sildenafil em 13 pacientes. Em 10 foi observada diminuição do volume da lesão e em 3 não houve resposta. Cinco dos pacientes que obtiveram melhora parcial ou boa resposta optaram por manter o acompanhamento clínico, sem necessidade de retratamento. Três foram

encaminhados para tratamento cirúrgico após diminuição do volume da lesão, resultando em melhor resultado estético e menor risco cirúrgico. Em dois houve a substituição do sildenafil pelo sirolimus.

Strychowsky *et al* mostraram boa resposta de ML recorrentes ao tratamento com sirolimus mesmo em pacientes que já haviam recebido outro tipo de tratamento. Os autores também sugerem que as ML macrocísticas respondem melhor ao sirolimus do que as do tipo microcísticas e mistas e que pacientes mais jovens apresentam melhor resposta ao tratamento (19). No presente estudo, cinco pacientes já haviam tratado com sildenafil antes da introdução do sirolimus. Quatro apresentavam ML macrocística e um ML combinada venolinfática. Todos tiveram diminuição do volume e da consistência da lesão, ratificando os achados da literatura. Apenas dois pacientes usaram o sirolimus de forma isolada. Efeitos colaterais com a medicação foram infrequentes, apenas um paciente suspendeu o uso após um mês, devido à ocorrência de diarreia. Em outro caso não foi observada redução do volume da ML.

O tratamento usual das ML é a escleroterapia, devido à sua relativa segurança e altas taxas de sucesso. As indicações para o tratamento cirúrgico incluem ML pequenas, bem delimitadas, sem comprometimento de estruturas vitais. Também é comum a realização da cirurgia como um tratamento coadjuvante à escleroterapia ou quando esta não alcançou os resultados desejados. (16, 20). O manejo interdisciplinar é importante no sentido de buscar a melhor opção para cada paciente. No presente estudo, observou-se que alguns pacientes foram encaminhados da Cirurgia Pediátrica e Cirurgia Plástica por má resposta à escleroterapia ou porque as lesões eram muito extensas e seu risco cirúrgico alto. Desta forma, buscou-se um tratamento paliativo no sentido de diminuir o volume da lesão até que se fizesse possível a intervenção cirúrgica. A interação desta equipe multidisciplinar é também crucial para definir o melhor momento para a abordagem cirúrgica, qual o melhor método de ressecção ou se há possibilidade de novas infiltrações. Isso demonstra que o manejo das ML é multidisciplinar e bastante complexo.

## **5 CONCLUSÃO**

O manejo e o tratamento das malformações linfáticas necessita de uma abordagem multidisciplinar, tendo como prioridade a preservação funcional e estética e a qualidade de vida do paciente. Além da escleroterapia e cirurgia, tratamentos clínicos sistêmicos com a utilização do sildenafil e sirolimus tem se mostrado promissores. No entanto, mais estudos prospectivos são necessários para definir as indicações, doses, tempo de tratamento, efeitos adversos e resposta terapêutica a estes agentes.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-22.
2. Issva.org [Internet]. Classificação das anomalias vasculares 2014 [acesso em 26 de out de 2018]. Disponível em: <http://www.issva.org/UserFiles/file/Classifications-2014-Final.pdf>
3. Cahill AM, Nijs EL. Pediatric vascular malformations: pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(4):691-704
4. Smith RJH. Lymphatic malformations. *Lymphat. Res. Biol.* 2004; 2: 25–31.
5. Defnet AM, Bagrodia N, Hernandez SL, Gwilliam N, Kandell JJ. Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options. *Pediatr Surg Int*, 2016. 32(5):425-33
6. 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(6):795-803
7. Jamal N, Ahmed S, Miller T, Bent J, Brook A, Parikh S et al. Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: a case series and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012 Aug;76(8):1127-31
8. Zheng JW, Zhou Q, Yang XJ, Wang YA, Fan XD, Zhou GY, et al. Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Head Neck* 2010;32(8):1088–98.
9. Whimster IW. The pathology of lymphangioma circumscriptum. *Br J Dermatol* 1976;94:473-86.
10. Muthuchamy M, Zawieja D. Molecular regulation of lymphatic contractility. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1131:89-99.
11. Hammill AM, Wentzel MS, Gupta A et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:1018–1024
12. Yesil S et al. Successful Treatment of Macroglossia Due to Lymphatic Malformation With Sirolimus. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2015, April.
13. Swetman GL, Berk DR, Vasanawala SS, Feinstein JA, Lane AT, and Bruckner AL. "Sildenafil for Severe Lymphatic Malformations." *New England Journal of Medicine* 366.4 (2012): 384-86.



14. Yesil S, Tanyldiz HG, Bozkurt C, Cakmakci E, Sahin G. Single-center experience with sirolimus therapy for vascular malformations. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2016.1-7
15. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, Blanchard H. Complications of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1992;27(2):220–4 [discussion 224–226].
16. Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon O. Lymphatic malformations: Clinical course and management in 64 cases. *Australasian Journal of Dermatology*, 2011; 52 186–190
17. Bagrodia N, Defnet AM, Kandel JJ. Management of lymphatic malformations in children. *Curr Opin Pediatr* 2015, 27:356–363
18. Danial C, Tichy AL, Tariq U, Swetman GL, Khuu P, Leung TH et al. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations. *J Am Acad Dermatol* 2014, Vol 70 (6): 1050-57.
19. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC. Sirolimus as Treatment for 19 Patients With Refractory Cervicofacial Lymphatic Malformation. *Laryngoscope* 2018, 128:269-276.
20. Jucá NBH, Crisóstomo MGR, Oliveira LMP, Cavalcante HA, Souza ARD. Linfangioma microcístico acral: diagnóstico diferencial em lesões verrucosas de extremidades. *An Bras Dermatol* 2011;86(2): 343-6.