



ORIGINAL

Mortalidad en pacientes con osteólisis de origen linfático. Revisión de 54 casos

R. Ayuso-Velasco^{a,*} y J.C. López-Gutiérrez^b

^a Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Materno Infantil, Badajoz, España

^b Sección de Cirugía Plástica Pediátrica, Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 28 de junio de 2011; aceptado el 10 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 13 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Linfangiomatosis;
Mortalidad;
Osteólisis de origen linfático;
Síndrome de Gorham-Stout

Resumen

Introducción: La osteólisis de origen linfático es una enfermedad poco frecuente cuya alta mortalidad es difícil atribuir al propio cuadro o a la iatrogenia que genera su tratamiento. El objetivo del trabajo es revisar las causas de la mortalidad en nuestros pacientes y en la literatura médica en la osteólisis de origen linfático.

Pacientes y métodos: Hemos revisado a todos los pacientes con osteólisis de origen linfático tratados en nuestro departamento y que han fallecido en los últimos 15 años, así como todos los casos publicados de defunción con esta enfermedad desde los años cincuenta.

Resultados: De los 57 pacientes con osteólisis de origen linfático tratados en nuestro hospital, 3 han fallecido, 2 por infección y uno por distrés respiratorio agudo. Todos presentaban desnutrición y 2 de ellos quilotórax bilateral. Entre las 51 muertes revisadas de la literatura entre los años 1954 y 2010, 19 tenían quilotórax bilateral, 15 derecho, y sólo 2 tenían afectación exclusivamente izquierda. Once tuvieron complicaciones respiratorias en forma de neumonía y distrés, 10 presentaron fracturas patológicas y otros 10 quiloopericardio y/o ascitis quilosa. La causa más común de defunción fue el fallo respiratorio en 25 pacientes, seguida de la neumonía y la sepsis. Las publicaciones no especifican la causa última de la insuficiencia respiratoria.

Conclusiones: El paciente con osteólisis de origen linfático grave suele presentarse con 3 cuadros que se solapan: la malformación linfática de partes blandas, la reabsorción ósea y el quilotórax. Mientras que la mortalidad de los 2 primeros es excepcional, la del quilotórax es frecuente, sobre todo cuando es bilateral y no responde al tratamiento. El fallo respiratorio y la infección están agravados por la inmunosupresión, la desnutrición y el emplazamiento prolongado de catéteres centrales. A diferencia del fallo respiratorio, difícil de controlar tras el fracaso del tratamiento médico-quirúrgico, la morbimortalidad causada por las infecciones puede disminuirse mediante un adecuado soporte nutricional, una correcta profilaxis antibiótica y la reducción al mínimo indispensable de los accesos venosos y de la nutrición parenteral total.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rayusov@telefonica.net, rafaetoarte@gmail.com (R. Ayuso-Velasco).

KEYWORDS

Gorham-Stout syndrome;
Lymphangiomatosis;
Mortality;
Osteolysis of lymphatic origin

Mortality in patients with osteolysis of lymphatic origin: a review of the experience with 54 patients and the literature

Abstract

Introduction: Osteolysis of lymphatic origin is a rare disease with a high mortality which is difficult to attribute whether it is due to the disease itself or the therapeutic morbidity. The aim of this study is to review the causes of mortality in our group of patients with osteolysis of lymphatic origin, compared with the group of patients previously reported in the medical literature.

Patients and methods: We reviewed all patients with osteolysis of lymphatic origin and treated in our department who had died in the last 15 years, and we reviewed all published cases of death with this disease since the 1950's.

Results: A total of 57 patients with osteolysis of lymphatic origin had been studied at our institution, of whom three died, two from sepsis, and one from acute respiratory distress syndrome. All of them suffered severe malnutrition from massive lymphatic loss and 2 had bilateral chylothorax. Among the 51 cases reviewed in the literature between 1954 - 2010, 19 had bilateral chylothorax, 15 had right side involvement and only 2 had an exclusive left chylothorax. Eleven patients had complications, such as respiratory distress and pneumonia. Ten of them suffered from pathological fractures, and 10 from chylopericardium and/or chylous ascites. The most common cause of death was respiratory failure in 25 patients, followed by pneumonia and sepsis. The publications do not specify the ultimate cause of respiratory failure.

Conclusions: Patients with severe osteolysis of lymphatic origin suffer three main disorders with overlapping comorbidity: the lymphatic malformation of soft tissue, the bone resorption and the chylothorax. While mortality in the first two is exceptional, the mortality of the chylothorax is common, especially when it is bilateral and does not respond to different therapies. Respiratory failure and infection are aggravated by immunosuppression, malnutrition and the non-restrictive use of central catheters. Unlike respiratory failure, which is difficult to control after the failure of medical and surgical treatment, morbidity from infections can be reduced through careful nutritional support, rational antibiotic prophylaxis and a reduction to a minimum in the use of central catheters and total parenteral nutrition.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La osteólisis de origen linfático (OOL) puede aparecer de forma aislada o asociada a una malformación linfática de partes blandas en el contexto de una linfangiomatosis diseminada. En ambas circunstancias es frecuentemente referida como enfermedad de Gorham. Suele acompañarse de la afectación de partes blandas y/o vísceras por la malformación linfática, pudiendo provocar quilotorax (QT) e incluso, quilopericardio. La OOL es un cuadro poco frecuente, de etiología desconocida y, en los casos graves, con una alta mortalidad, cuya causa es difícil de especificar, pudiendo tener origen en la evolución natural de la enfermedad o en la frecuente iatrogenia perioperatoria^{1,2}.

El objetivo de este trabajo es revisar las causas de la mortalidad en nuestra experiencia y en la de la literatura médica en la OOL.

Pacientes y métodos

Hemos revisado todos los pacientes con diagnóstico de OOL que han sido tratados en nuestro departamento y que han fallecido durante los últimos 15 años. Paralelamente, hemos recogido la mortalidad de todos los casos con OOL publicados en la literatura médica entre los años 1958-2010. Hemos analizado la edad, el

sexo, la presencia de malformación linfática y de QT, el tipo de afectación ósea (localizada o multifocal), las complicaciones sufridas y la causa final del deceso.

Resultados

De los 57 pacientes con OOL tratados en el Hospital Infantil La Paz, 3 han fallecido, 2 por infección y 1 por distrés respiratorio agudo. Los 3, varones entre los 11 y los 13 años, presentaban afectación de la cintura escapular, 2 de ellos además, de la cintura pélvica. En 2 de ellos el QT era bilateral. Todos sufrieron desnutrición a causa de la pérdida masiva de linfa. Tres padecieron alteraciones hematológicas (2 linfopenia, 1 anemia y 1 coagulopatía de consumo). Uno sufrió una paraplejía por afectación medular (tabla 1).

De los 51 fallecimientos revisados en la literatura, 34 eran hombres y 17 mujeres con una edad que abarcaba entre la semana de vida hasta los 65 años ($14,5 \pm 16,5$), 36 tenían menos de 18 años y 14 eran mayores de esta edad. El QT era bilateral en 19 pacientes (37,3%), derecho en 15 (27,5%), izquierdo sólo en 2 (3,9%), no especificado en 5 (9,8%) y ausente en 11 (21, 6%). La afectación ósea era focal en 33 ocasiones, multifocal en 18. Entre las complicaciones, 11 fueron respiratorias en forma de neumonía y distrés respiratorio agudo, 10 presentaron fracturas patológicas, 10 quilopericardio y/o ascitis quilosa con

Tabla 1 Características de los pacientes afectados en el Hospital Infantil La Paz

Edad	Sexo	Afectación ósea	Quilotórax	Complicaciones	Causa de la muerte
11	Varón	Vértebra, costillas	No	Paraparesia, desnutrición, anemia	Neumonía
12	Varón	Fémures, costillas	Bilateral	Fracturas patológicas, desnutrición, hipoproteïnemia, linfopenia, coagulopatía	Fallo respiratorio
13	Varón	Vértebra (T12-L2), húmero, costillas, clavícula y fémur derechos	Bilateral	Desnutrición, linfopenia, hipogamaglobulinemia, sepsis	Malnutrición y neumonía

hipoproteïnemia y/o linfopenia severas y 7 sufrieron alteraciones hematológicas. Tres tuvieron síntomas secundarios a la compresión medular y otros 3 presentaron invasión hepática y/o esplénica asintomática.

Las causas finales de la muerte fueron el fallo respiratorio en 25 pacientes, seguido por la infección (7 casos con neumonía o sepsis) y la afectación del sistema nervioso central (3 pacientes). Mientras que los fallecimientos por neumonía se debieron a una intubación prolongada con imposibilidad de extubación, en numerosas citas no se especifica la causa final del fallo respiratorio ni de la sepsis, incluso algunos autores no determinan la causa del fallecimiento o lo atribuyen a la propia enfermedad (tabla 2)³⁻³⁸.

Discusión

La OOL puede afectar a cualquier hueso, siendo más frecuente la localización en ambas cinturas, la pélvica y la escapular. Cuando la enfermedad se encuentra en las costillas, la escápula o las vértebras torácicas, hay un gran riesgo de producirse un QT por extensión pleural o por afectación del conducto torácico, lo que conlleva una elevada morbimortalidad^{3,39}. De hecho, según nuestra experiencia en el tratamiento de los 57 pacientes con la enfermedad, el

QT provoca una elevada morbi-mortalidad debido a la malnutrición, la linfopenia y las infecciones secundarias a la pérdida masiva de linfa, por lo que el tratamiento debería estar centrado en reducir estos parámetros. En 2 de nuestros 3 pacientes el QT era bilateral con desnutrición, hipoproteïnemia y linfopenia extremadamente difíciles de corregir. En la revisión realizada llama la atención que 19 de los pacientes (37,3%) también sufrieron QT bilateral, mientras que sólo 2 casos tenían esta alteración en el lado izquierdo. Hay que destacar que en el grupo de los menores de 18 años la frecuencia de QT bilateral y derecho era la misma, mientras que en los adultos, era bilateral en 6 de los 15 casos y estaba ausente en 7 de ellos. Llegados a este punto, hemos reconsiderado nuestro abordaje del problema nutricional en este grupo de pacientes y limitamos la nutrición parenteral a un máximo de 3 semanas sólo prorrogable en caso de respuesta (disminución del QT). Numerosa bibliografía⁴⁰, así como nuestra experiencia, recogen el riesgo de infección en pacientes inmunodeprimidos con la nutrición parenteral total de larga duración, como en el caso de nuestros pacientes por la linfopenia. Prolongar la nutrición parenteral más de 21 días sin que el proceso se haya resuelto, sólo conlleva complicaciones. Cuando existe afectación de la columna cervical, la mortalidad es del 33%, y asciende hasta el 52% si además se acompaña de QT. En el conjunto

Tabla 2 Frecuencia de las complicaciones y de la causa de la muerte de los pacientes publicados por otros autores

Complicaciones	Frecuencia	Causa de la muerte	Frecuencia
Respiratorias	11	Fallo respiratorio	25
Fracturas patológicas	10	Infección	7
Derrame pericárdico/ascitis	10	Invasión intracraneal	3
Hipoproteïnemia/linfopenia	7	Propia enfermedad	3
Malnutrición/pérdida de peso	4	Fallo multiorgánico	1
Hematológicas	4	Fallo cardíaco	1
Coagulopatías	3	Embolismo pulmonar	1
Infecciosas	3	Linfopenia	1
Compresión medular	3	Suicidio	1
Visceromegalias	3	No especificada	8

revisado hay 3 casos con afectación de la columna cervical que fallecen por las complicaciones de la tetraplejía, todos ellos con QT derecho^{22,28,35}.

El diagnóstico de la OOL suele realizarse por exclusión teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos para diferenciar el cuadro de una osteólisis de origen infeccioso, inflamatorio, metabólico u oncológico^{2,39}. Aviv et al. proponen como criterios clínicos de la OOL: que la biopsia ósea muestre proliferación vascular, ausencia de atipias celulares, respuesta osteoblástica pequeña o ausente, reabsorción local progresiva, una lesión no ulcerada ni expansiva, un patrón radiográfico osteolítico y que no se demuestre ninguna causa hereditaria, metabólica, inmunológica o infecciosa²⁴.

Parece evidente que el QT es el mayor responsable de la mortalidad de los pacientes con OOL debido a las complicaciones respiratorias, sobre todo de carácter restrictivo, como demuestra la [tabla 2](#): 25 de los pacientes fallecen por un fallo respiratorio, a los que se podría añadir los 3 casos en los que el autor expone que la causa de la muerte es por la propia enfermedad. El cuadro general es un QT inmanejable que conlleva una intubación prolongada y el fallecimiento, por lo que los diferentes autores lo describen como fallo respiratorio. Además, debido a la inmunodeficiencia secundaria a la linfopenia e hipogammaglobulinemia por la pérdida de linfa, estos pacientes tienen mayor mortalidad por causas infecciosas. De los 57 pacientes tratados en nuestro centro 3 fallecieron, 2 por infección y 1 por distrés respiratorio agudo. Entre los 51 pacientes que perecieron en la revisión bibliográfica realizada, las causas más frecuentes de fallecimiento fueron en 25 fallo respiratorio de etiología no especificada y en 7 neumonía/sepsis ([tabla 2](#)).

Otra de las complicaciones con gran morbilidad es la coagulopatía, de la que no se conoce el mecanismo de producción. Se ha sugerido que la coagulación intravascular diseminada puede deberse a una fibrinólisis local en la malformación vascular o a una coagulación intravascular localizada que progresivamente se va diseminando³¹, aunque lo más probable es que el origen sea multifactorial. Este hecho puede empeorar el QT con hemotórax y suele requerir grandes cantidades de hemoderivados. Este ha sido el caso de uno de nuestros pacientes y de 3 de los revisados^{25,30,31}.

La OOL ha sido descrita en pacientes de todas las edades, incluso existe un caso de diagnóstico prenatal²³ que desembocó en hidropesía fetal y en el fallecimiento en las primeras horas de vida. De los 54 pacientes fallecidos y objeto de nuestro trabajo, el 72,2% es menor de 18 años, hecho que confirma los hallazgos de la serie de Álvarez et al., según la cual los pacientes jóvenes tienen un peor pronóstico (39% de mortalidad). Todos los niños que fallecieron presentaban afectación pleural y/o pulmonar³⁰. En cuanto al sexo, la OOL no tiene predilección, tampoco por ninguna raza³³; sin embargo, en nuestra revisión bibliográfica hemos encontrado el doble de frecuencia de fallecidos en el total de varones que en el de mujeres. Esta proporción se mantiene en los menores de 18 años (22 varones frente a 10 mujeres), pero no en el grupo de los adultos (8 hombres y 7 mujeres). Los 3 pacientes fallecidos en nuestro centro eran varones.

Al analizar las causas de la muerte de estos pacientes destaca que, a pesar de tratarse de una enfermedad benigna,

revele una alta morbimortalidad y una ausencia total de protocolos terapéuticos uniformes. Hasta un 50% de los fallecimientos se deben a causas no relacionadas directamente con la enfermedad, como sepsis por catéter en ausencia de profilaxis antibiótica o intervenciones quirúrgicas repetidas sin éxito y en muchos casos de indicación dudosa. Hay pocas diferencias entre todas las series publicadas y la nuestra, puesto que los pacientes que presentan un QT bilateral y no responden al tratamiento, fallecen en todas las series.

Se han propuesto múltiples tratamientos médicos como el interferón alfa 2b, los bifosfonatos (el ácido zoletrónico es el más usado actualmente por su efecto antiangiogénico)⁴¹ o la radioterapia, así como diferentes procedimientos quirúrgicos (drenaje pleural, pleurodesis, pleurectomía y ligadura del conducto torácico), todos ellos han ofrecido una eficacia reducida en el grupo de pacientes fallecidos^{2,24,38,39,42}. El objetivo de los tratamientos médicos es frenar el progreso de la proliferación vascular mientras que el de los quirúrgicos es impedir la acumulación del quilo.

En resumen, de la experiencia recogida en la revisión bibliográfica junto con la acumulada en nuestro centro, podemos concluir que es imprescindible incrementar los cuidados generales del paciente con OOL a fin de corregir la desnutrición, la hipoproteïnemia, la hipogammaglobulinemia, la linfopenia y la inmunosupresión secundarias a la pérdida de linfa ocasionada por el QT. También es importante el drenaje del propio derrame quiloso que afecta a la función respiratoria, la reducción al mínimo de la nutrición parenteral total, el cuidado meticuloso de los catéteres centrales, la monitorización de los marcadores linfocitarios (CD4) y la profilaxis antiinfecciosa propia de pacientes inmunosuprimidos sin medidas de soporte que minimizan las complicaciones a menudo fatales. Una indicación racional y protocolizada de las intervenciones quirúrgicas en las situaciones necesarias y solo ante el fracaso de las medidas conservadoras reducirá igualmente la exposición a complicaciones potencialmente graves.

Finalmente, un adecuado conocimiento de la enfermedad y su curso clínico, de las posibles complicaciones y de las opciones terapéuticas, ayudarán a rebajar la elevada mortalidad de una enfermedad poco conocida y sobre la que el tratamiento multidisciplinario puede mejorar el pronóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ramani P, Shah A. Lymphangiomatosis. Histologic and immunohistochemical analysis of four cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:329–35.
2. Somoza Argibay I, Díaz González M, Martínez Martínez L, Ros Mar Z, López Gutiérrez J. Heterogenicidad del síndrome de Gorham-Stout: asociación a malformaciones linfáticas y venosas. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:599–603.

3. Gorham L, Wright A, Shultz H, Maxon F. Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis; report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med.* 1954;17:674-82.
4. Hambach R, Pujman J, Malý V. Massive osteolysis due to hemangiomas; report of a case of Gorham's disease with autopsy. *Radiology.* 1958;71:43-7.
5. Jones G, Midgley R, Smith G. Massive osteolysis. Disappearing bones. *J Bone Joint Surg.* 1958;40:494-502.
6. Koblenzer P, Buwoski M. Angiomatosis (hamartous hem-lymphangiomas). Report of a case with diffuse involvement. *Pediatrics.* 1961;28:65-76.
7. Halliday R, Dahlin D, Pugh D, Young H. Massive osteolysis and angiomatosis. *Radiology.* 1964;82:637-44.
8. Morphis L, Arcinue E, Krause J. Generalized lymphangioma in infancy with chylothorax. *Pediatrics.* 1970;46:566-75.
9. Gutiérrez R, Spjut H. Skeletal angiomatosis; report of three cases and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 1972;85:82-97.
10. Fessard C, Boulesteix C, Roudh C, Grynblat N, Fondimare A, Dumas R, et al. Ascite chyleuse, chylothorax et ectasies capillaires intra-osseuses. *Arch Franç Péd.* 1974;31:489-506.
11. Rousselin L, Roche G, Carette M. Les épanchements pleuraux (chyleux ou non) avec ostéolyse régionale. *Poumon Coeur.* 1977;33:203-7.
12. Cannon S. Massive osteolysis. *J Bone Joint Surg.* 1986;68:24-8.
13. Joseph J, Bartal E. Disappearing bone disease: a case report and review of the literature. *J Pediatr Orthop.* 1987;7:584-8.
14. Marymont J. Comparative imaging massive osteolysis (Gorham's syndrome disappearing bone disease). *Clin Nucl Med.* 1987;12:153-4.
15. Pastakia B, Horvath K, Lack E. Seventeen year follow-up and autopsy findings in a case of massive osteolysis. *Skeletal Radiol.* 1987;16:291-7.
16. Shah A, Dinwiddie R, Woolf D, Ramani R, Higgins J, Matthew D. Generalized lymphangiomas and chylothorax in the pediatric age group. *Pediatr Pulmonol.* 1992;14:126-30.
17. Kareem B, Das P, Saad R. Disappearing bone disease: a case report. *Singapore Med J.* 1994;35:527-8.
18. Tie M, Poland G, Rosenow E. Chylothorax in Gorham's syndrome. A common complication of a rare disease. *Chest.* 1994;105:208-13.
19. Riantawan P, Tansupasawasdikul S, Subhannchart P. Bilateral chylothorax complicating massive osteolysis (Gorham's syndrome). *Thorax.* 1996;51:1277-8.
20. Suppo de Souza L, Bentlin M, Souto de Abreu E, Bacchi C. Systemic congenital lymphangiomas. *Sao Paulo Med J.* 1996;114:1278-81.
21. Moerman P, Van Geet C, Devlieger H. Lymphangiomas of the body wall: a report of two cases associated with chylothorax and fatal outcome. *Pediatr Pathol.* 1997;17:617-24.
22. Sferopoulos N, Anagnostopoulos D, Webb J. Cystic angiomatosis of bone with massive osteolysis of the cervical spine. *Eur Spine J.* 1998;7:257-9.
23. Alqahtani A, Nguyen L, Flageole H, Shaw K, Laberge J. 25 years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1164-8.
24. Aviv R, Mchugh K, Hunt J. Angiomatosis of bone and soft tissue: A spectrum of disease from diffuse lymphangiomas to vanishing bone disease in young patients. *Clin Radiol.* 2001;56:184-90.
25. Bader-Meunier B, Hussein K, Nouyrigat V, Pariente D. Partial splenic embolization in lymphangiomas. *J Pediatr.* 2001;138:613-4.
26. Bode-Lesniewska B, Von Hochstetter A, Exner G, Hodler J. Gorham-Stout disease of the shoulder girdle and cervico-thoracic spine: fatal course in a 65-year-old woman. *Skeletal Radiol.* 2002;31:724-9.
27. Fujii K, Kanno R, Suzuki H, Nakamura N, Gotoh M. Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham's syndrome). *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1956-7.
28. Kawasaki K, Ito T, Tsuchiya T, Takahashi H. Is angiomatosis an intrinsic pathohistological feature of massive osteolysis? Report of an autopsy case and a review of the literature. *Virchows Arch.* 2003;442:400-6.
29. Lee S, Finn L, Sze R, Perkins J, Sie K. Gorham Stout syndrome (Disappearing bone disease). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:1340-3.
30. Alvarez O, Kjellin I, Zuppan C. Thoracic lymphangiomas in a child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:136-41.
31. Tamay Z, Saribeyoglu E, Ones U, Anak S, Güler N, Bilgic B, et al. Diffuse thoracic lymphangiomas with disseminated intravascular coagulation in a child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:685-7.
32. Tran D, Fallat M, Buchino J. Lymphangiomas: a case report. *South Med J.* 2005;98:669-71.
33. Vigorita V, Magitsky S, Bryk E. Gorham's disease. An autopsy report. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;451:267-73.
34. De Lima S, Martynychen M, Florêncio R, Rabello L, De Barros J, Escussato D. Pulmonary lymphangiomas: a report of two cases. *J Bras Pneumol.* 2007;33:229-33.
35. Atalabi O, Fishman S, Kozakewich H, Alsamrah A, Alomari A. A lethal form of Gorham disease associated with extensive musculoskeletal pneumatosis: case report and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2008;37:1041-6.
36. Boyle M, Alison P, Taylor G, Lightbourne B. A case of Gorham's disease complicated by bilateral chylothorax. *Heart, Lung and Circulation.* 2008;17:64-6.
37. Meltzer E, Goshen E, Fridman E, Sisi Y. Diffuse lymphangiomas. A fatal case with atypical skeletal features. *Am J Med Sci.* 2008;336:445-8.
38. Johnstun J, Brady L, Simstein R, Duker N. Chronic recurrent Gorham-Stout with cutaneous involvement. *Rare tumors.* 2010;2:e40.
39. Patel D. Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Research.* 2005;3:65-74.
40. Herndon D, Barrow R, Stein M, Linares H, Rutan T, Rutan R, et al. Increased mortality with intravenous supplemental feeding in severely burned patients. *J Burn Care Rehabil.* 1989;10:309-13.
41. Kuriyama D, McElligott S, Glaser D, Thompson K. Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon- α : a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:579-84.
42. Duffy B, Manon R, Patel R, Welsh J. A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Research.* 2005;3:83-6.