

DANIELA PEREIRA MEIRELLES

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS
MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS ORAIS: *ESTUDO
MULTICÊNTRICO NO BRASIL E REVISÃO DE LITERATURA***

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2021**

Daniela Pereira Meirelles

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS
MALFORMAÇÕES LINFÁTICAS ORAIS: *ESTUDO
MULTICÊNTRICO NO BRASIL E REVISÃO DE LITERATURA***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia - área de concentração em Estomatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cássia Ferreira de Aguiar

Belo Horizonte

2021

Ficha Catalográfica

M514c Meirelles, Daniela Pereira.
2021 Características clínicas e demográficas das malformações
T linfáticas orais: estudo multicêntrico no Brasil e revisão
de literatura / Daniela Pereira Meirelles. -- 2021.

78 f. : il.

Orientadora: Maria Cássia Ferreira de Aguiar.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Linfangioma. 2. Anormalidades linfáticas. 3. Diagnóstico. 4. Estudo multicêntrico. 5. Revisão. I. Aguiar, Maria Cássia Ferreira de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



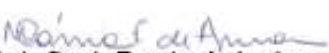
FOLHA DE APROVAÇÃO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS MALFORMAÇÕES
LINFÁTICAS ORAIS: ESTUDO MULTICÊNTRICO NO BRASIL E REVISÃO DE
LITERATURA

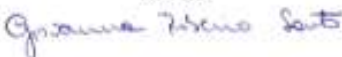
DANIELA PEREIRA MEIRELLES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Mestre, área de concentração Estomatologia.

Aprovada em 19 de julho de 2021, pela banca constituída pelos membros:



Prof(a). Maria Cassia Ferreira de Aguiar – Orientadora
FO-UFMG


Prof(a). Patricia Carlos Caldeira
UFMG


Prof(a). Giovanna Ribeiro Souto
PUC-MINAS

Belo Horizonte, 19 de julho de 2021.

Defesa Homologada pelo Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia em 26 / 07 /2021.


Prof. Isabela Almeida Perdeus
Coordenadora
Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG

Dedico esse trabalho à Deus, pela
iluminação no dia a dia, minha família e
amigos, por me acompanharem até nos
momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTO

Talvez essa seção tenha tomado ainda mais importância com o momento em que vivemos. Passar a maior parte do Mestrado na pandemia foi extremamente difícil... Sempre me pergunto quantas oportunidades não consegui aproveitar por não poder sair de casa, quantos aprendizados e experiências simplesmente não tiveram espaço para acontecer, tudo isso entremeado a um embaraço no peito, um medo constante de contrair essa doença que vem assolando o nosso mundo de infinitas formas.

Apesar desse cenário, tenho muito a agradecer a todos que durante os últimos dois anos, ou mais, me ajudaram a sempre seguir em frente.

Acredito que em primeiro lugar devemos sempre agradecer à Deus, pelo dom da vida e iluminação. Agradeço por nunca me deixar desamparada e sempre me guiar pelo melhor caminho.

Agradeço aos meus pais e irmão, por todo apoio e por acreditarem no meu potencial, até mais do que eu. Obrigada por serem meu constante porto-seguro. Ao meu namorado, que além do companheirismo e amizade de tantos anos, também se tornou meu confidente, a quem recorro quando “a garganta dá um nó” ou quando preciso de um conselho. Amo vocês!

À professora Maria Cássia Ferreira de Aguiar, pela orientação, paciência de revisar meu trabalho infinitas vezes e pelo carinho que me orienta desde a graduação. Muito obrigada por todas as oportunidades que me deu!

À Aline Maria do Couto, minha coorientadora-não-oficial, por sua companhia e carinho em todo esse percurso, obrigada por me ajudar em tudo que eu preciso! Agradeço por ser um ombro amigo e sempre acreditar no meu trabalho. Torço para que nossa parceria se estenda por muitos e muitos anos!

À minha família, especialmente minha avó, madrinha e padrinho, os quais são sempre presentes na minha vida e me guiam desde meus primeiros passos.

A todos meus amigos, vocês deixam tudo mais leve, meu muito obrigada por tudo o que vocês são na minha vida.

Aos colegas que fiz na pós-graduação, obrigada pelo companheirismo. É sempre prazeroso dividir momentos, experiências casos clínicos e causos com

vocês.

Ao programa de Pós-Graduação em Odontologia e aos professores, pelos ensinamentos e oportunidades.

A todos os coautores desse trabalho pela participação e disponibilidade. Em especial ao Professor Lucas Guimarães Abreu, pela orientação da revisão de literatura, dedicação e pelas incríveis correções no trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro.

A todos que de alguma forma me ajudaram a chegar aqui!

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”

Isaac Newton

RESUMO

As malformações linfáticas orais são anomalias vasculares incomuns. Portanto, compreender suas principais características clínicas e demográficas pode auxiliar o entendimento e diagnóstico dessas lesões. A partir de um estudo multicêntrico e revisão de literatura, este trabalho avaliou a ocorrência e analisou as características demográficas e clínicas de malformações linfáticas orais. O estudo multicêntrico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (parecer nº 3.313.870 e CAAE 10723019.0.1001.5149) e replicado para os Comitês de Ética dos demais centros. Foram acessados os arquivos de biópsia de sete laboratórios brasileiros de Patologia Oral e Bucomaxilofacial, compreendendo 228.150 laudos, os quais eram datados entre o ano de inauguração do centro e 2018. Foram selecionados os casos com diagnóstico histopatológico de malformação linfática oral. Adicionalmente, foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema. Nesta, a partir de uma estratégia de busca estruturada, foram selecionados os casos de malformação linfática oral reportados em língua inglesa. Posteriormente foram extraídos dados similares aos do estudo multicêntrico, permitindo sua comparação. A análise dos dados foi realizada no programa estatístico SPSS versão 22.0. Para estatísticas analíticas o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. No total, o estudo multicêntrico compreendeu 208 casos, representando 0,09% de todo o arquivo investigado, e a revisão de literatura 1035 casos. Em ambos houve concordância de que há distribuição semelhante entre os sexos e a maioria acomete a língua. O estudo multicêntrico e os estudos de relato de casos apresentaram idade mediana de 22 e 10 anos, respectivamente. Já o tamanho das lesões e proporção de pacientes sintomáticos foi maior entre os casos da revisão de literatura. Ao avaliar tais divergências, foi observado que em ambos houve associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre idade e tamanho de lesão, em que pacientes mais jovens tiveram lesões maiores. O presente estudo multicêntrico conta com a maior amostra de malformações linfáticas orais até o momento e revelou que este diagnóstico foi incomum em todos os centros participantes. O estudo multicêntrico e a revisão de literatura mostraram que homens e mulheres são afetados igualmente, o sítio preferencial de acometimento é a língua e há relação entre idade do paciente e tamanho da lesão.

Palavras-chave: Linfangioma. Anormalidades linfáticas. Diagnóstico. Estudo multicêntrico. Revisão.

ABSTRACT

Clinical and demographic characteristics of oral lymphatic malformations: a *Brazilian multicenter study and literature review*

Oral lymphatic malformations are uncommon vascular anomalies. Thus, recognizing the main demographical and clinical characteristics of oral lymphatic malformation can help to understand and diagnose these lesions. This multicenter study and literature review assessed the occurrence, clinical and demographic characteristics of oral lymphatic malformation. The multicenter study was approved by the Research Ethics Committee from Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 10723019.0.1001.5149) and replicated to the Ethics Committees of the other centers. The biopsy files from seven Oral and Bucomaxilofacial Pathology Services were accessed. All cases with histopathological diagnosis of lymphatic malformation dated from 1953 to 2018 were selected. Additionally, was performed a literature review, based on a structured search strategy. Were selected cases of oral lymphatic malformation in the English language. Data extracted were similar to those from the multicenter study, allowing their comparison. Data analysis was performed with the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0 (SPSS Inc., Armonk, USA). The level of significance was set at $p < 0.05$ for analytical statistics. The multicenter study retrieved 208 cases, representing 0.09% of the total sample. The literature review retrieved 1035 cases. Both affected male and female individuals equally and most cases were at tongue. The multicenter study and the case report studies showed median age of 22 and 10 years, respectively. On the other hand, the lesion size and proportion of symptomatic patients were higher among cases from the literature review. Cases, in both multicenter study and the literature review, revealed an association ($p < 0.05$) among age and lesion size, showing young patients with larger lesions. This multicenter study represented the larger sample of oral lymphatic malformations to date and evidenced that this is an uncommon diagnosis in Brazilian Oral and Bucomaxilofacial Pathology Services. The multicenter study and the literature review showed that men and women are affected equally, the main location site is the tongue and patient age is related to the lesion size.

Keywords: Lymphangioma. Lymphatic abnormalities. Diagnosis. Multicenter study. Review.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
ISSVA	<i>International Society for the Study of Vascular Anomalies</i>
ML	Malformação Linfática
MLO	Malformação Linfática Oral
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFPel	Universidade Federal de Pelotas
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo geral.....	17
2.2	Objetivos específicos.....	17
3	METODOLOGIA EXPANDIDA.....	18
3.1	Estudo multicêntrico	18
3.1.1	Aspectos éticos	18
3.1.2	Desenho do estudo e centros participantes.....	18
3.1.3	Seleção da amostra.....	19
3.1.4	Coleta de dados.....	19
3.1.5	Categorização das variáveis.....	19
3.1.6	Análise estatística dos dados	20
3.2	Revisão de literatura.....	20
3.2.1	Seleção de estudos	20
3.2.2	Critérios de elegibilidade	22
3.2.3	Extração dos dados	22
3.2.4	Análise estatística de dados	23

4	ARTIGO.....	24
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
	REFERÊNCIAS	68
	ANEXO A	71
	ANEXO B	72

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As malformações linfáticas (MLs), tradicionalmente chamadas de linfangiomas, são lesões incomuns causadas pelo desenvolvimento anormal do sistema linfático, o qual impede a correta drenagem da linfa ao sistema venoso. As crianças são as principais afetadas por essa malformação, a qual é mais comumente observada na região de cabeça e pescoço (ZHOU *et al.*, 2011). O aspecto clínico é variável e possui associação direta com as possibilidades de tratamento (PERKINS, 2018; ZHOU *et al.*, 2011).

O conhecimento sobre as malformações linfáticas tem evoluído nas últimas décadas, não apenas em relação à nomenclatura, mas também quanto à classificação e etiologia destas lesões (RASTOGI *et al.*, 2020; STEINER; DROLET, 2017). Em 2018, a Sociedade Internacional de Anomalias Vasculares (ISSVA) apresentou uma classificação atualizada para as anomalias vasculares, incluindo as MLs (Anexo 1). Esta reafirma que as MLs são malformações vasculares simples, em detrimento da origem neoplásica anteriormente defendida. Esta categorização permitiu avanços no entendimento destas lesões com pesquisas clínicas e da área básica (PERKINS, 2018). Novos estudos sobre a etiologia das MLs, por exemplo, apontam que provavelmente estas lesões não são apenas distúrbios no desenvolvimento dos vasos linfáticos e impedimento de se ligarem ou drenarem para o sistema venoso (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; KAIPAINEN *et al.*, 2019; SUN *et al.*, 2018; WASSEF *et al.*, 2015). Evidências mostram que possivelmente as MLs são causadas por mutação somática pós-zigótica no gene PIK3CA em células específicas da região alterada (BLESINGER *et al.*, 2018; DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; SUN *et al.*, 2018; PERKINS, 2018).

A ISSVA classifica as MLs em subtipos de acordo com o tamanho do componente cístico, o qual é avaliado a partir de exames de imagem de alta resolução (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; PERKINS, 2018; WU *et al.*, 2015). Neste sentido, lesões com lúmen cístico de diâmetro maior ou igual a 1cm são chamados macrocísticos, sendo a maioria dos casos em pescoço; menores de 1cm microcísticos, maioria em boca; e os mistos, os quais possuem cistos de diâmetros

variados (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; EADY *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2011). Há, ainda, outras duas classificações quanto à localização, profundidade e lateralidade, visando adequação ao tratamento e previsão de prognóstico (PERKINS, 2018). A classificação de de Serres (1995) é exclusiva para MLs em região de cabeça e pescoço. Segundo este autor, a lesão pode ser classificada em cinco diferentes estágios, em ordem crescente de incidência de complicações: I, unilateral infra hioideo; II, unilateral supra hioideo; III, unilateral supra e infra hioideo; IV, bilateral supra hioideo; V, bilateral supra e infra hioideo (DE SERRES; SIE, 1995). Em 2009, Wiegand e colaboradores propuseram uma classificação de quatro estágios para MLs em língua, sendo: I, ML microcística isolada superficial em língua; II, ML isolada em língua com envolvimento muscular (este pode ser subdividido em IIA, envolvimento de parte da língua ou IIB, envolvimento da língua inteira); III, ML microcística em língua e soalho; IV, ML microcística extensa envolvendo língua, soalho e outras estruturas cervicais.

A prevalência das MLs foi mensurada em cerca de 1:5000 nascidos vivos (EADY *et al.*, 2019). Em alguns casos de grande acometimento fetal, o diagnóstico pode ser realizado por exame de ultrassom ainda em útero (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; PERKINS, 2018), porém é mais comum que as MLs sejam observadas durante o nascimento ou até os dois anos de idade (BRAHMBHATT; SKALSKI; BHATT, 2020; DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; FLUCKE *et al.*, 2020; HOCHMAN; ADAMS; REEVES, 2011; PERKINS, 2018; VAN CAUWELAERT; GRUWEZ, 1978; WIEGAND *et al.*, 2009; ZHOU *et al.*, 2011). O crescimento destas lesões costuma ser proporcional ao crescimento do paciente (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014), porém a ocorrência de traumas, infecções ou alterações hormonais (associadas à adolescência), podem alterar tal padrão de crescimento, o qual passa de lento e contínuo para abrupto (FLUCKE *et al.*, 2020; PERKINS *et al.*, 2008; PERKINS *et al.*, 2010; SUN *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2011). Neste sentido, MLs que ainda não haviam sido observadas, principalmente casos microcísticos, podem ser reconhecidos após os dois anos de idade (SUN *et al.*, 2018).

A localização destas lesões é extremamente variável, porém a maioria dos casos acomete áreas ricas em vasos linfáticos, explicando porque o principal sítio de acometimento é a região de cabeça e pescoço, seguida por axila, mediastino, virilha e retroperitônio (ALQAHTANI *et al.*, 1999; DUBOIS; THOMAS-

CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; EADY *et al.*, 2019; ELLURU; BALAKRISHNAN; KAIPAINEN *et al.*, 2019; PADUA, 2014; STEINER; DROLET, 2017; SUN *et al.*, 2018; TIAN *et al.*, 2020; WASSEF *et al.*, 2015). Estudos apontam que não há predileção para sexo (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; WIEGAND *et al.*, 2009). Tampouco para raça (WIEGAND *et al.*, 2009).

Em boca, a maioria dos casos se encontram em língua, mais especificamente em dorso (MCNAMARA; KALMAR, 2019; NELSON *et al.*, 2019; WIEGAND *et al.*, 2009). Classicamente são casos microcísticos, de margens mal definidas e difusas (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; WIEGAND *et al.*, 2009; ZHOU *et al.*, 2011). A aparência clínica por vezes é descrita como semelhante à lesão granular, pois apresenta múltiplas pequenas vesículas superficiais, com coloração variando de transparente à roxa (caso haja presença de hemorragia) (WIEGAND *et al.*, 2009). O tamanho da lesão é extremamente variável, podendo ser pequena e assintomática ou grande, chegando a resultar em dificuldade respiratória, de alimentação e fala (COLBERT *et al.*, 2013; NELSON *et al.*, 2019; ZHOU *et al.*, 2011). Nesta localização, geralmente o crescimento é lento (WIEGAND *et al.*, 2009). Em razão da aparência clínica poder ser considerada suficiente para definição de diagnóstico, biópsias costumam ser reservadas para casos com características não tão claras (WIEGAND *et al.*, 2009).

De forma geral, a aparência clínica das MLs varia de acordo com seu subtipo e profundidade, independentemente da sua localização (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; ZHOU *et al.*, 2011). As MLs classificadas, em exames de imagem, como macrocísticas costumam se apresentar como um aumento de volume macio com pele ou mucosa normal subjacente (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019). Já nos casos microcísticos, a apresentação é mais variável, podendo se apresentar como múltiplas vesículas, descolorações ou hiperqueratose (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019).

Em exames de ultrassom, lesões macrocísticas são descritas como espaço cístico hipocóico ou anecoico, multiloculado, com finos septos entre as loculações e sem vascularização interna no exame Doppler (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019). Já os casos microcísticos são hiperecóticos, pois os cistos são menores e a presença de mais septos dão aparência sólida à lesão (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019).

Geralmente as ML são assintomáticas, porém podem passar a apresentar

sintomatologia a depender de sua localização, extensão e presença de infecção bacteriana (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014). Em casos superficiais, pode haver o vazamento espontâneo de linfa, bem como sangramentos (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014).

O exame histológico revela múltiplos espaços vasculares dilatados, os quais possuem uma única camada de células endoteliais achatadas, sem atividade proliferativa (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; TIAN *et al.*, 2020; ZHANG; MA, 2018; ZHOU *et al.*, 2011). Estes espaços são preenchidos por material eosinofílico rico em proteínas e podem apresentar áreas hemorrágicas resultantes do procedimento de biópsia (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014). Em casos infiltrativos, podem ser observadas projeções semelhantes a dedos (ZHOU *et al.*, 2011). Também há possibilidade de haver presença de linfócitos no tecido conjuntivo (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; ZHOU *et al.*, 2011). Como exame complementar, indica-se a realização de imuno-histoquímica para identificação da podoplanina (D2-40), a qual é expressa especificamente pelo endotélio linfático (MCNAMARA; KALMAR, 2019; PERKINS, 2018; SUN *et al.*, 2018).

Não há unanimidade quanto ao melhor tratamento para estas lesões, mas a extensão e grau de envolvimento dos tecidos adjacentes é grande determinante do sucesso e do prognóstico (ZHOU, 2011, PERKINS *et al.*, 2018). De acordo com a classificação da lesão, o tratamento pode ser complexo, prolongado, e deve envolver uma equipe multidisciplinar (CHENG *et al.*, 2018; ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; KLOSTERMAN; O, 2018; PERKINS, 2018; RASTOGI *et al.*, 2020). De maneira geral, a cirurgia é o tratamento padrão para ML, a qual é resolutiva em alguns casos de pequena extensão (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; PERKINS *et al.*, 2010). Porém, a característica infiltrativa associada aos casos microcísticos, a friabilidade dos vasos linfáticos associados, a proximidade à estruturas vitais e as grandes dimensões são particularidades que dificultam sua completa remoção (SUN *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2011), contribuindo com os altos índices de recidiva, além da possibilidade de formação de seromas e linfoceles (PERKINS *et al.*, 2010). Outras formas de tratamento envolvem a ablação por escleroterapia, a qual objetiva promover inflamação endotelial para que ocorra fibrose do vaso. As evidências levam a crer que esta modalidade possui aplicabilidade limitada para os casos de malformações linfáticas orais (MLO), pois mostra resultados pouco promissores em casos microcísticos (ELLURU;

BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; PERKINS *et al.*, 2010; SUN *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2011). Há dúvidas, ainda, quanto ao momento ideal para o tratamento e sobre quando o mesmo pode ser substituído pelo acompanhamento do paciente (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; PERKINS *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2015; ZHANG; MA, 2018). Alguns autores defendem que pode haver remissão espontânea da lesão em casos específicos, porém este não parece ser um evento comum (DUBOIS; THOMAS-CHAUSSÉ; SOULEZ, 2019; ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014; PERKINS *et al.*, 2008; PERKINS *et al.*, 2010; ZHOU *et al.*, 2011).

Estudos que avaliem características clínicas e epidemiológicas das MLs são escassos (ELLURU; BALAKRISHNAN; PADUA, 2014), o que inclui as MLOs. O estudo com maior casuística de MLOs conta com 102 pacientes, mas apenas aborda a localização da lesão (QIN *et al.*, 1998). Independente de a lesão levar a graves consequências ou ser sempre inócua (ambos desfechos possíveis para casos de MLOs) é necessário que as principais características destas lesões sejam descritas. Desta forma, o cirurgião-dentista terá maior chance de realizar um diagnóstico assertivo e assim planejar o manejo da lesão. Além disso, a descrição das características clínicas e demográficas pode auxiliar o entendimento da etiopatogenia, curso clínico e evolução da lesão, os quais são importantes ao planejar o tratamento e estudos posteriores. O conhecimento de como estas lesões estão distribuídas regionalmente, e se houve variações nesta distribuição ao longo de tempo, é importante para o planejamento das ações de saúde, tanto na prevenção, com o acompanhamento de casos suspeitos na gravidez, quanto no planejamento do tratamento, o qual é complexo e envolve equipes multidisciplinares.

Portanto, o objetivo deste estudo é observar a frequência e descrever dados clínicos e epidemiológicos de pacientes com MLO que foram diagnosticados, via exame histopatológico, em sete serviços de Patologia Oral e Bucomaxilofacial no Brasil. Adicionalmente, foi realizado um levantamento de todos os casos de MLO descritos na literatura inglesa e indexados em bases de dados de referência. Como os estudos trazem pequenas casuísticas, a revisão de literatura visa obter um grande conjunto de dados sobre as mesmas características que levantamos no nosso estudo, permitindo comparação entre os mesmos.

2OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar as características clínicas e demográficas de casos de malformações linfáticas orais diagnosticadas histopatologicamente em centros brasileiros de patologia do complexo bucomaxilofacial e comparar com dados extraídos de uma revisão de literatura estruturada.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar o levantamento dos casos de malformações linfáticas orais no banco de dados dos Laboratórios de Patologia Bucal e Bucomaxilofacial da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Universidade Federal de Goiás (UFG), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade de São Paulo (USP) e Universidade Federal de Pelotas (UFPel), representativos de todas as regiões do Brasil;
- Identificar a frequência das malformações linfáticas orais nos centros participantes;
- Identificar e comparar as características demográficas dos pacientes (sexo, idade do paciente e cor de pele) em cada centro com a de casos relatados na revisão de literatura;
- Identificar e comparar as características clínicas (tamanho, localização e sintomatologia) dos casos em cada centro com aqueles relatados na revisão de literatura;
- Observar se há relação entre o tamanho da lesão e a faixa etária;
- Verificar a correspondência entre os diagnósticos clínicos e histopatológicos.

3METODOLOGIA EXPANDIDA

3.1 Estudo multicêntrico

3.1.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 10723019.0.1001.5149) e replicado para os COEPs das demais instituições participantes. O anonimato dos pacientes foi garantido de acordo com a Declaração de Helsinque. As coordenações de todos laboratórios de Patologia Oral e Bucomaxilofacial participantes concederam acesso e permissão de uso de seus Bancos de Dados.

3.1.2 Desenho do estudo e centros participantes

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo de caráter multicêntrico, do qual participaram sete centros de Patologia Oral e Bucomaxilofacial instalados em Universidades Públicas. Todos eles estão localizados no Brasil e distribuídos de forma a haver representantes em todas as cinco regiões geográficas do país. As Universidades participantes foram: Universidade Estadual da Paraíba (UEPB, região Nordeste), Universidade Federal do Amazonas (UFAM, região Norte), Universidade Federal de Goiás (UFG, região Centro-Oeste), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG, região Sudeste), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, região Sudeste), Universidade de São Paulo (USP, região Sudeste) e Universidade Federal de Pelotas (UFPel, região Sul). É importante ressaltar que o Centro de Diagnóstico da UFAM também realiza análise de espécimes médicos de diferentes regiões anatômicas.

3.1.3 Seleção da amostra

Ao total, foram revisados 228.150 laudos histopatológicos para a seleção da amostra, a qual foi realizada de maneira independente em cada centro. O período em que a busca foi realizada variou a depender da data de fundação do laboratório. Neste sentido, as datas iniciais variaram entre 1952 e 2011, já a final foi 2018 para todos os centros. O critério de inclusão adotado foi a lesão possuir diagnóstico histopatológico de linfangioma, malformação linfática ou higroma cístico. Os critérios de exclusão foram ser localizado fora da região oral ou lábios e não possuir diagnóstico histopatológico definitivo. Não foi realizada revisão de lâminas para diagnóstico final.

3.1.4 Coleta de dados

Assim como a seleção, a coleta de dados foi realizada de maneira independente em cada centro. Para que se seguisse de maneira padronizada, foi enviado um formulário eletrônico no programa Excel® para Windows® para os pesquisadores responsáveis de cada centro, no qual os dados extraídos deveriam ser inseridos. Os dados foram extraídos das fichas que são encaminhadas ao laboratório junto com o espécime para análise.

Foram coletados os seguintes dados demográficos: sexo, cor da pele e idade do paciente. As características clínicas incluíram presença de sintomas, localização anatômica, tamanho da lesão e diagnóstico clínico sugerido.

3.1.5 Categorização das variáveis

Após todos os centros coletarem os dados, a pesquisadora responsável agrupou e conferiu todos os formulários. Neste momento algumas variáveis foram categorizadas como se segue:

a) Variáveis demográficas:

- Sexo: feminino/masculino;
- Cor de pele: branca/ não branca;
- Idade ao diagnóstico em anos: ≤ 19 / 20-59/ ≥ 60 .

b) Variáveis clínicas:

- Sintoma: sintomático/ assintomático;
- Localização anatômica: língua/ lábio/ mucosa bucal/ palato/ rebordo alveolar ou gengiva/ soalho bucal/ orofaringe;
- Tamanho da lesão em milímetros: ≤ 10 / 11-20/ ≥ 21 ;
- Diagnóstico clínico: concordante/ discordante do diagnóstico histopatológico.

As variáveis idade do paciente em anos, tamanho da lesão em milímetros e diagnóstico clínico também foram analisadas de maneira não categorizada. A categorização de tamanho foi baseada nos quartis da variável e a de idade em faixas etárias.

3.1.6 Análise estatística dos dados

Os dados compilados foram exportados do programa Excel® para Windows® para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., Armonk, EUA). Neste foram realizadas as análises estatísticas descritivas, para verificação de frequência das variáveis, e analíticas. Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Komolgorov-Smirnov. Para as análises bivariadas foram realizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Foram considerados valores de P estatisticamente significativos $\leq 0,05$.

3.2 Revisão de literatura

3.2.1 Seleção de estudos

Utilizando-se da estratégia de busca disponível no Quadro 1, em outubro de 2019 foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed (National Library of Medicine), Web of Science (Thomson Reuters) e Scopus (Elsevier). Em outubro de 2020 a revisão foi atualizada nas três bases de dados.

Os títulos e resumos encontrados foram exportados para o software EndNote Web (Clarivate Analytics, Toronto, Canadá) para remoção de duplicatas. Logo depois foi realizada inspeção manual a fim de averiguar a presença de duplicatas remanescentes.

Quadro 1: Estratégia de busca utilizada em cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed e Web of Science	(lymphangioma OR oral lymphangioma OR “lymphatic malformation” OR “lymphatic malformations” OR lymphatic abnormality OR lymphatic abnormalities OR cavernous lymphangioma OR lymphangioendothelioma OR lymphatic endothelioma OR cystic hygroma) AND (oral OR tongue OR mouth OR retromolar OR jugal mucosa OR palate OR lip OR oropharynx OR oropharyngeal OR maxilla OR mandible OR uvula OR papilla)
Scopus	lymphangioma OR “oral lymphangioma” OR “lymphatic malformation” OR “lymphatic malformations” OR “lymphatic abnormality” OR “lymphatic abnormalities” OR “cavernous lymphangioma” OR lymphangioendothelioma OR “lymphatic endothelioma” OR “cystic hygroma” AND oral OR tongue OR mouth OR retromolar OR “jugal mucosa” OR palate OR lip OR oropharynx OR oropharyngeal OR maxilla OR mandible OR uvula OR papilla

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

A partir deste momento, todos os estudos passaram por uma seleção em duas fases por dois examinadores independentes (M.C.F.A e D.P.M), nas quais deveriam ser aprovados para compor a revisão de literatura. Na fase 1, as pesquisadoras responsáveis leram os títulos e resumos de todos os artigos, verificando se atendiam aos critérios de elegibilidade previamente definidos. Os artigos com título e resumo com informações insuficientes para avaliação de elegibilidade e os que foram aprovados na fase 1, foram submetidos à fase 2. Nesta, o texto completo foi acessado e, novamente, avaliado segundo os mesmos critérios de elegibilidade.

3.2.2 Critérios de elegibilidade

A revisão da literatura foi feita sem restrições quanto ao ano de publicação. Os critérios de inclusão foram: estudos em inglês e lesões de ML em boca ou lábios. O método diagnóstico não constituiu um critério de elegibilidade, pois poderia ser clínico (associado ou não a exames de imagem) ou histopatológico. Os critérios de exclusão foram estudos sem casos ou que não acrescentam novos (como estudos *in vitro* e revisões de literatura), lesão em feto, resumos de reuniões científicas, estudos sem textos completos disponíveis, séries de casos que não relataram o tamanho total da amostra e estudos em que os dados quanto às MLO não eram dissociáveis de outras lesões.

3.2.3 Extração de dados

A fim de que fosse possível a comparação entre os dados coletados no estudo multicêntrico e a revisão de literatura, os dados extraídos foram similares. Foi necessário realiza-la em duas planilhas diferentes, já que estudos com muitos casos não permitem análise individual por paciente, o que é possível em estudos com menor casuística. Foi adotado o ponto de corte de três casos, em que estudos com casuística até esse número foram chamados relatos de caso e aqueles com número maior, série de casos. Os dados extraídos foram:

a) Relatos de caso

- Autores;
- Ano da publicação;
- Continente onde o estudo foi conduzido;
- Sexo: feminino/ masculino;
- Idade do paciente em anos: ≤ 19 / 20-59/ ≥ 60 ;
- Localização anatômica: língua/ lábio/ mucosa bucal/ palato/ rebordo alveolar ou gengiva/ soalho bucal/ orofaringe;
- Sintomatologia: sintomático/assintomático;
- Tamanho da lesão em milímetros: ≤ 10 / 11-20/ ≥ 21 ;

- Método diagnóstico: exame clínico e/ou exame de imagem/diagnóstico histopatológico.

b) Séries de caso

- Autores;
- Ano da publicação;
- Continente onde o estudo foi conduzido;
- Sexo: masculino/feminino;
- Idade do paciente em anos;
- Localização anatômica: língua/ lábio/ mucosa bucal/ palato/ rebordo alveolar ou gengiva/ soalho bucal/ orofaringe;
- Sintomatologia: sintomático/assintomático;
- Tamanho da lesão em milímetros;
- Método diagnóstico: exame clínico e/ou exame de imagem/diagnóstico histopatológico.

3.2.4 Análise estatística dos dados

Os dados extraídos foram exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., Armonk, EUA). Foi realizada análise estatística descritiva para verificação de frequência das variáveis, e analítica. Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Komlogorov-Smirnov. Para as análises bivariadas foram realizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Foram considerados valores de P estatisticamente significativos $\leq 0,05$.

4ARTIGO

Os resultados foram escritos em língua inglesa na forma de artigo científico. Artigo submetido ao periódico internacional: Head & Neck (Qualis A2 - Fator de impacto: 3.147; em 2021).

Oral lymphatic malformations: a multicenter study of 208 cases and literature review

AUTHORS: Daniela P. MEIRELLES, DDS¹, Aline Maria do COUTO, PhD¹, Leni V. O. SILVA, MSc¹, Lucas G. ABREU, PhD², Suzana C.O.M DE SOUSA, PhD³, Marcos CUSTÓDIO, MSc³, Sandra B.C. TARQUINIO, PhD⁴, Aline C. BATISTA, PhD⁵, Elismauro F. MENDONÇA, PhD⁵, Tatiana N. LIBÓRIO-KIMURA, PhD⁶, Brendo V.R. LOUREDO, DDS⁶, Mário J. ROMAÑACH, PhD⁷, Bruno A. B. DE ANDRADE, PhD⁷, Cassiano F.W. NONAKA, PhD⁸, Pollianna M. ALVES, PhD⁸, Luana S.B. DE SENA, MSc⁸, Ricardo A. MESQUITA, PhD¹, Maria C. F. DE AGUIAR, PhD¹.

INSTITUTIONAL AFFILIATION:

¹ Department of Oral Pathology and Surgery, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil;

² Department of Child's and Adolescent's Oral Health, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

³ Department of Stomatology, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil;

⁴ Department of Semiology and Clinics, School of Dentistry, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brazil;

⁵ Department of Stomatology (Oral Pathology), School of Dentistry, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil;

⁶ Department of Pathology and Legal Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brazil;

⁷ Department of Oral Diagnosis and Pathology, School of Dentistry, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil;

⁸ Department of Dentistry, School of Dentistry, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brazil.

FUNDING:

This work was supported by Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq-UFMG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Financial Code 001), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Conception and design: Aline M. do Couto, Leni V.O. Silva, Luana S.B. de Sena, Lucas G. Abreu, Ricardo A. Mesquita, Maria C.F. de Aguiar.

Data collection: Aline C. Batista, Aline M. do Couto, Brendo V.R. Louredo, Bruno A. B. de Andrade, Cassiano F.W. Nonaka, Daniela P. Meirelles, Elismauro F. Mendonça, Leni V. O. Silva, Lucas G. Abreu, Luana S.B. de Sena, Marcos Custódio, Mário J. Romañach, Pollianna M. Alves, Sandra B.C. Tarquinio, Suzana C.O.M de Sousa, Tatiana N.L. Kimura.

Data analysis: Aline M. do Couto, Daniela P. Meirelles, Leni V. O. Silva, Maria C F Aguiar.

Drafted the manuscript: Aline M. do Couto, Daniela P. Meirelles, Maria C. F. de Aguiar

Revised the manuscript for intellectual content: Lucas G. Abreu, Maria C.F. de Aguiar

MEETINGS:

An abstract was presented at the “3º Fórum Científico e Tecnológico em Odontologia” held in Juiz de Fora, Brazil, November 2020.

An abstract was presented at the “XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG” held in Belo Horizonte, Brazil, June 2021.

CONFLICT OF INTEREST: None to declare.

CORRESPONDENCE:

Maria Cássia Ferreira de Aguiar

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia, Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas.

Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brazil. CEP: 31.270-901

Telephone number: +55 31 3409-2476 Fax number: +55 31 3409-2430

E-mail: cassiafa@ufmg.br

RUNNING TITLE:

Oral lymphatic malformations

KEYWORDS:

Lymphangioma; Lymphatic Abnormalities; Multicenter Study; Oral Diagnosis; Review

ABSTRACT

Background: To evaluate the frequency and analyze demographic and clinical characteristics of individuals with a histopathological diagnosis of oral lymphatic malformations (OLMs). **Methods:** A multicenter study was performed, collecting biopsy record data from a consortium of Brazilian Oral and Maxillofacial Pathology Centers. A review was also conducted to compare this data with cases already available in the literature. **Results:** This study retrieved 208 cases of OLM in the multicenter study and 1,035 cases in the literature review. In both, OLMs affected male and female individuals equally, with the most affected site being the tongue. Individuals ≥ 60 years of age were uncommonly affected. Symptomatic and larger lesions were more commonly reported in the literature review. **Conclusions:** This study comprises the largest sample of OLMs to date. OLMs are rare conditions, without sex predilection. The elderly proved to be less frequently affected, and the tongue is the most commonly affected site.

KEYWORDS:

Lymphangioma; Lymphatic Abnormalities; Lymphatic System; Oral Diagnosis; Review

INTRODUCTION

Lymphatic malformations (LMs), also known as lymphangiomas, are uncommon lesions that usually affect the head and neck regions.^{1,2} Although some authors state that these lesions originate from an abnormal development of lymphatic vessels and the impossibility of binding the vessels to the venous system, recent studies have demonstrated the association of a postzygotic somatic mutation in gene PIK3CA with the pathogenesis of this condition.³⁻⁹

The prevalence of LMs is approximately 1:5,000 among live births.¹⁰ The diagnosis can be made before the baby is born (in the womb), but most lesions are clinically recognized by the age of two.^{3,5,9,11-16} Generally, lesion development follows patient growth.^{5,17} However, stimuli, such as trauma, infections, and hormonal changes, are also associated with rapid development.^{4,12,16-20}

Previously, lymphangiomas were categorized in capillary, cavernous, or cystic hygroma based on the histopathological exam.^{14,15} Nowadays, LMs are categorized as macrocystic, microcystic, or mixed in image exams.^{9,13} Oral lymphatic malformations (OLMs) are usually microcystic and located on the dorsum of the tongue.^{14,20-22} The most common clinical presentation is in the form of asymptomatic superficial vesicles with a diffuse pattern and a granular surface.^{5,15,16} If infected, or in the case of bleeding, symptoms may take place.^{5,16,22} Large lesions can lead to the impairment of chewing, speech, and even breathing.^{20,22,23} In the histologic exam, LMs present dilated lymphatic channels filled by an eosinophilic material and lined by a single layer of flattened endothelial cells.^{5,16,20,24,25}

During the last two decades, the body of knowledge on LMs has changed substantially due to the extensive amount of clinical investigations on treatment modalities and basic research on etiopathogenesis.⁹ Clinical variability and functional impairment make the diagnosis of OLMs difficult and the treatment challenging, demanding a multidisciplinary team.^{2,26,27} However, studies regarding clinical and epidemiological aspects of OLMs are still lacking, most likely due to the rarity of these lesions.⁵ Detailed information in this regard can be helpful, not only to clinicians during diagnosis and treatment planning, but also to researchers during the design of future studies, as well as decision-makers in the development of public policies and the allocation of resources.

Therefore, this study aimed to assess the frequency and analyze demographic and clinical characteristics of individuals with OLMs, whose specimens underwent biopsy and were submitted to a histopathological diagnosis in seven Brazilian referral centers of Oral and Maxillofacial Pathology. A review was also conducted to compare data from this multicenter study with cases already available in the literature.

MATERIALS AND METHODS

Multicenter study

Ethical aspects

This study was approved by the Committee of Ethics on Research from Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (logged under CAAE 10723019.0.1001.5149). The Ethics Committees of the other centers that also participated in this study were notified as well. The anonymity of the patients was guaranteed, in accordance with the Declaration of Helsinki.

Study design and participant centers

The reporting of this multicenter cross-sectional retrospective study complies with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.²⁸ Aiming to achieve a more representative sample of the Brazilian population, the participant centers were Oral and Maxillofacial Pathology services from public universities located in distinct geographic regions of Brazil. The centers were: Universidade Estadual da Paraíba (UEPB, Northeast), Universidade Federal do Amazonas (UFAM, North), Universidade Federal de Goiás (UFG, Midwest), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG, Southeast), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, Southeast), Universidade Federal de São Paulo (USP, Southeast), and Universidade Federal de Pelotas (UFPeL, South).

Data collection

Biopsy files, dated from the initial period of registration of each service until 2018, were reviewed independently in each center. Those with histopathological diagnosis of LM, lymphangioma, or cystic hygroma were selected. Figure 1 illustrates histopathological and immunohistochemical features of OLM. Cases with inconclusive histopathological diagnoses were excluded, and only lesions affecting the lips, oral cavity, or oropharynx were included.

Data were collected from biopsy records and organized in a data spreadsheet. Data included demographics [sex (female or male), skin color (white or non-white), and age of affected individuals (≤ 19 , 20 to 59 or ≥ 60 years)] and clinical aspects [symptoms (symptomatic or asymptomatic), lesions' size (≤ 10 , 11-20, ≥ 21 mm), location site (tongue, buccal mucosa, lips, palate, alveolar ridge/gingival, floor of the mouth, oropharynx, or intraosseous)], as well as clinical diagnosis (disagreement, agreement with histopathological diagnosis, or nonspecific).

Data analysis

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0, software (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive analyses were conducted. Variables were assessed regarding normality, using the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables had a non-normal distribution. Thus, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were employed for bivariate analyses. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Literature review

Search strategy

The search took place in October 2019 and was updated in October 2020. Previously defined search strategies were used (Table 1). The following electronic databases were examined: PubMed (National Library of Medicine), Web of Science (Thomson Reuters), and Scopus (Elsevier). Restrictions on publication year were not imposed in any way.

Eligibility criteria

Inclusion criteria were studies in English assessing lesions with the diagnosis of OLM. Exclusion criteria were: studies without cases report (such as *in vitro* studies and literature reviews); lesion in a fetus; abstracts of scientific meetings; studies whose full texts were unavailable; studies in which the total sample size was not

reported; and studies that did not allow us to disaggregate data of lesions affecting the lips, oral cavity, and oropharynx from other lesions located elsewhere in the body.

Study selection

Duplicates were removed by the EndNote Web Software (Clarivate Analytics, Toronto, Canada). Remaining duplicates were removed manually. Study selection was performed in two phases by two independent reviewers (D.P.M and M.C.F.A). In Phase 1, the researchers read the studies' titles/abstracts. For the references whose title/abstract indicated compliance of the study with the eligibility criteria or provided insufficient data for an assertive decision, the full text was retrieved. In Phase 2, full texts were assessed, and those for which the eligibility criteria were confirmed were included. The reviewers discussed all disagreements until a consensus was achieved.

Data extraction

The studies were organized into two groups for data extraction and analysis: case report studies group (with studies reporting up to three cases), and case series studies group (with studies reporting more than three cases). Extracted data were: authors' name, year of publication, the continent where the study was conducted, patient's sex and age, location site of the lesions, symptomatology, lesions' size, and diagnostic method employed (histopathological or image and/or clinical). Data retrieved from the articles were very similar to those from the multicenter study, allowing us to draw comparisons.

Data analysis

Descriptive and analytical statistics were performed with the SPSS, version 22.0, software (IBM Inc., Chicago, IL, USA). A quantitative variable was submitted to the Kolmogorov-Smirnov test to assess normality. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were employed for bivariate analyses. The level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Multicenter study

A total of 208 cases of OLMs were retrieved from 228,150 specimens assessed in the seven centers, representing a frequency of 0.09%. The absolute number of OLM files in each center varied from four to 112 (Table 2).

Literature review

The search strategy yielded 1,101 articles (excluding duplicates). After the application of the eligibility criteria, 205 articles, reporting 1,035 cases of OLMs, were selected. A flowchart depicting the selection of the included studies is provided in the Appendix S1. The references of the case reports and case series are available in Appendix S2 and Appendix S3, respectively. For the most part, data were from Asia, where 547 cases were reported (Figure 2).

Demographic and clinical data of OLMs

Demographic and clinical data were extracted (Table 3). Regarding sex, the multicenter study showed a slight female predilection, with a female/male ratio of 1.1:1. The literature review showed a female/male ratio of 1:1. In the multicenter study, most affected individuals had white skin (128/61.5%). Mean age of affected individuals in the multicenter study was 29.59 (\pm 21.22), while in the case report studies, the mean age was 17.02 (\pm 18.34). Children and adolescents (\leq 19 years) and adults (20 to 59 years) were equally affected in the multicenter study (84/40.4%, each). By contrast, data from the case report studies showed that children and adolescents were more affected (130/70.3%) than adults. Older individuals (\geq 60 years) affected by OLMs were rare in both the multicenter study (12.0%) and in the case report studies (6.5%). The mean age of affected individuals in the case series studies varied from 0 to 26 years.

In the multicenter study, most OLMs (96 /42.2%) had a size of \leq 10 mm, with a mean of 13.4 mm (\pm 15.0) and a median of 8.0 mm. For the case report studies,

despite a large amount of missing data (105 / 56.7%), most cases (53 / 28.6%) had a size ≥ 21 mm, with a mean of 37.3 mm (± 27.1) and median of 30.0 mm.

The analysis of the association between lesion size and affected individuals' age revealed that patients ≤ 19 years of age had larger lesions than did adults (20 to 59 years) and elderly individuals (≥ 60 years) (Figure 3). This association was found in both the multicenter study ($p < 0.001$) and the case report studies ($p = 0.025$).

The tongue was the location most affected by OLMs in the multicenter study (100/48.1%), as well as in the literature review [case reports (114/61.6%) and case series (472/53.5%)], followed by the buccal mucosa. The tongue cases in the multicenter study were located mainly at the dorsum of the tongue (48/48%). In the multicenter study, most OLMs were reported as asymptomatic (121/58.2%). The case report studies, however, showed mainly symptomatic cases (99/53.5%). The symptoms reported were variable and included fever, pain, airway obstruction, feeding, and speech difficulty.

All cases from the multicenter study had a confirmed histological diagnosis. This was also the main diagnostic method used in the studies from the literature review [case report studies (120/64.9%) and case series (328/38.6%)]. The clinical diagnoses suggested in the multicenter study were extracted (Appendix S4). Low agreement was observed among the clinical and histopathological diagnosis (63/30.3%) (Table 3). The main suggested differential clinical diagnoses were hemangioma (30/12.5%), followed by papilloma (19/7.9%).

DISCUSSION

LMs are uncommon lesions with a predilection for the head and neck region.^{1,2,27} Despite being rare, the precise estimate of the prevalence of OLM is unknown, and studies with a large sample, representative of a specific population, are scarce in the literature.^{5,20,27,29,30} The assessment of OLM's main characteristics may assist clinicians during the diagnosis of this disease and during the treatment of affected individuals. The current multicenter study adds 208 cases of OLM to the literature. The cases of the multicenter study and those of the literature review shared some similarities, but also some disparities.

The frequency of OLMs has been recorded in studies in which several oral benign neoplasms are included.³¹⁻³⁴ The frequency of OLM among benign tumors varied between 1.9% and 11.6%, with the higher rates belonging to studies evaluating the pediatric population.³¹⁻³⁴ Despite the clinical similarities with true neoplasms, OLMs are vascular malformations; thus, a correct diagnosis is necessary for appropriate treatment.^{5,35} The present multicenter study included data on OLM from seven Brazilian Oral and Maxillofacial Pathology centers. The occurrence of OLM was low in the seven centers, with no difference across Brazilian regions. However, this frequency may be underestimated, since, in this multicenter study, inclusion criteria were based on histopathological diagnoses; thus, lesions diagnosed only by clinical examination or those without a definitive diagnosis have not been recorded.^{5,36}

The histopathological diagnosis of OLM was based not only on the observation of an eosinophilic material in the vascular lumen. A proliferation of vessels lined by a narrow row of endothelial cells was also considered, in addition to the absence of a significant number of red blood cells inside vessels. Even though reviewing histopathological aspects was not an aim of this study, we recognize the importance and support of immunohistochemistry to the differential diagnosis of these lesions. Lymphatic malformations can express CD31 immunostaining; however, this is common to endothelial cells in a general sense.³⁷ There are a number of proteins involved in lymphangiogenesis which can be targeted as lymphatic markers, and D2-40 (podoplanin) is one commonly used today as an immunohistochemical marker for lymphatic vessels.^{21,38}

The literature has stated that LM has no sex or racial predilection.^{3,5,6,15,39} Regarding OLM, two studies based on biopsy files had observed a female predilection, but both were conducted with a small sample.^{31,40} By contrast, data from the present multicenter study and the literature review showed the absence of predilection for any sex. Most patients of the multicenter study were white skinned. Brazilians are a miscegenated population; thus, skin color does not provide sufficient evidence to define race.⁴¹ Most cases in the literature review were from Asia, but this continent also has the largest population worldwide.⁴² In addition, OLM cases are generally underreported.^{5,25}

Most OLM cases become clinically evident until the age of two, but small and asymptomatic lesions may receive a later diagnosis.^{3,5,6,12,14,21,22,27,39,43,44} Data from the multicenter study and the case report studies corroborate these findings, since children and adolescents presented larger OLMs than did adults or elderly individuals. This may also be the reason for such different mean ages among case series studies. There is also another relationship between lesion size and symptomatology, as the literature recognizes that symptomatology is dependent on a specific location, presence of infection, depth, and lesion size.^{5,16,22} As evidence of this association, OLM lesions of the case report studies were larger and more commonly symptomatic than those from the multicenter study. These differences most likely occurred because most studies retrieved in the literature review aimed to discuss the characteristics of uncommon lesions or treatment modalities. The OLM size is likely to be related to the PIK3CA gene, since mutation of this gene is associated with tissue overgrowth in other lesions.⁹ However, what determines whether the lesion will be small or large has not yet been well understood.^{9,23,24,30,45,46}

Previous studies described that the preferred location of OLMs is the dorsum of the tongue where multiple vesicles appear and can cause macroglossia.^{16,21,22,27,47,48} At this site, clinical signs, such as tongue swelling, bleeding, and traumatic ulcers, can be seen, leading to pain and impairing oral hygiene.^{22,47} However, focal cases may not be associated with any complication.²² The predilection for the tongue was observed in the multicenter study and in the literature review. The clinical behavior of the lesions from the multicenter study and from the literature review was different in terms of distinct lesion sizes and presence or absence of symptomatology. The buccal mucosa and lips have also quite often been affected, which is in agreement with findings from previous studies.^{16,22,40}

Although small and asymptomatic LMs do not necessarily need to be treated, a wide range of treatment possibilities are available.¹⁹ The treatment of choice usually considers the subtype of LM, as well as the extension and involvement of adjacent tissues.^{9,16} In general, the surgical excision is the standard treatment for superficial lesions.^{5,19} However, infiltrative characteristics (commonly associated with microcystic subtypes), proximity to vital structures, chance of functional or cosmetic impairment, and large dimensions are characteristics that complicate the lesion's total excision, thereby contributing to higher recurrence rates and the formation of seromas and lymphoceles.^{4,16,19} Other possibilities include laser therapy and sclerotherapy, mainly bleomycin, rapamycin, and OK-432, but microcystic lesions seem to respond poorly to these treatments.^{16,19}

The literature acknowledges that the clinical aspects of OLM provide sufficient data for a correct diagnosis.^{15,36,49} However, the multicenter study showed a low agreement between the clinical and the histopathological diagnosis, reinforcing the importance and necessity of a histopathological analysis for an accurate diagnosis. The histopathological analysis was indeed the most common diagnostic criteria used by the authors in the studies selected in the literature review. In the multicenter study, the two clinical diagnoses most commonly suggested were hemangioma and papilloma. Despite the clinical similarities, the distinction between OLMs and these lesions is essential due to their different etiology and distinct management.^{21,22} A table showing the characteristics of vascular malformations and hemangiomas is provided in Appendix S5.

As strengths of our study, we highlight that this is the first OLM multicenter study and, to date, the largest sample of OLM cases reported in the literature. The centers' data similarities show a homogeneity among different Brazilian regions, indicating the need for similar health policies. This literature review was essential in order to compare the findings of the Brazilian sample with those around the world. Limitations are associated with the retrospective nature of the multicenter study, leading to missing data regarding the medical history of the patients, treatment, and follow up. Moreover, imaging studies were not available in the files, hindering the classification of OLMs as superficial or diffuse.

CONCLUSION

OLMs are lesions that are rarely diagnosed at seven Brazilian Oral and Maxillofacial Pathology services. This literature review demonstrated that most cases were diagnosed in Asia. Both the multicenter study and the literature review highlight that OLMs have no clear sex predilection, are uncommon in elderly patients, and usually affect the tongue. Lesion size seems to be associated with the presence of symptoms and the age of the affected individual.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Histopathological (H&E) aspects and immunohistochemical markers in lymphatic malformation specimens. (A) Tissue presenting pseudoepitheliomatous hyperplasia, inflammatory cells, red cells (most likely due to surgery) and dilated spaces filled by an eosinophilic material (H&E; 4X) (B) Evidence of the dilated lymphatic channel with a single layer of endothelial cells (H & E; 20X). (C) Positivity for CD-31 staining (immunohistochemical stain; 40X). (D) Positivity for D2-40 staining in lymphatic endothelial cells (immunohistochemical stain; 40X).

Figure 2. Geographical distribution of cases retrieved in the literature review.

Figure 3. Comparison of OLM size among individuals with different age ranges in the multicenter study and in the literature review of case reports.

REFERENCES

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies. ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available from: <https://issva.org/classification>. Accessed 07 Dec. 2020.
2. Cheng J, Liu B, Farjat AE, Routh J. National characteristics of lymphatic malformations in children: inpatient estimates and trends in the United States, 2000 – 2009. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):221–3.
3. Dubois J, Thomas-Chaussé F, Soulez G. Common (Cystic) Lymphatic Malformations : Current Knowledge and Management. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019;22(4):1–14.
4. Sun RW, Tuchin V V, Zharov VP, Galanzha EI, Richter GT. Current status, pitfalls and future directions in the diagnosis and therapy of lymphatic malformation. *J Biophotonics*. 2018;11(8):1–12.
5. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: Diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(4):178–85.
6. Kaipainen A, Chen E, Chang L, et al. Characterization of lymphatic malformations using primary cells and tissue transcriptomes. *Scand J Immunol*. 2019;90:1–14.
7. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: Recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–14.
8. Blesinger H, Kaulfuß S, Aung T, et al. PIK3CA mutations are specifically localized to lymphatic endothelial cells of lymphatic malformations. *PLoS One*. 2018;13(7):1–18.
9. Perkins JA. New Frontiers in Our Understanding of Lymphatic Malformations of the Head and Neck: Natural History and Basic Research. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(1):147–58.
10. Eady EK, Brasch HD, De Jongh J, Marsh RW, Tan ST, Itinteang T. Expression of embryonic stem cell markers in microcystic lymphatic malformation. *Lymphat Res Biol*. 2019;17(5):496–503.
11. Brahmhatt AN, Skalski KA, Bhatt AA. Vascular lesions of the head and neck : an update on classification and imaging review. *Insights Imaging*. 2020;11(19).

12. Flucke U, Karanian M, Broek RW Ten, Thway K. Soft Tissue Special Issue : Perivascular and Vascular Tumors of the Head and Neck. *Head Neck Pathol.* 2020;14(1):21–32.
13. Hochman M, Adams DM, Reeves TD. Current knowledge and management of vascular anomalies, II: Malformations. *Arch Facial Plast Surg.* 2011;13(6):425–33.
14. Van Cauwelaert P, Gruwez JA. Experience with Lymphangioma. *Lymphology.* 1978;11:43–8.
15. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, et al. Microcystic Lymphatic Malformations of the Tongue. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2009;135(10):976.
16. Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncol .* 2011;47(12):1105–9.
17. Colletti G, Valassina D, Bertossi D, Melchiorre F, Vercellio G, Brusati R. Contemporary Management of Vascular Malformations. *J Oral Maxillofac Surg .* 2014;72(3):510–28.
18. Perkins JA, Maniglia C, Magit A, Sidhu M, Manning SC, Chen EY. Clinical and radiographic findings in children with spontaneous lymphatic malformation regression. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008;138(6):772–7.
19. Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, et al. Lymphatic malformations: Review of current treatment. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2010;142(6):795–803.
20. Glade RS, Buckmiller LM. CO2 laser resurfacing of intraoral lymphatic malformations: A 10-year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(10):1358–61.
21. Mcnamara KK, Kalmar JR. Erythematous and Vascular Oral Mucosal Lesions : A Clinicopathologic Review of Red Entities. *Head Neck Pathol.* 2019;13(1):4–15.
22. Nelson BL, Bischoff EL, Nathan A, Ma L. Lymphangioma of the Dorsal Tongue. *Head Neck Pathol.* 2019;1–4.
23. Colbert SD, Seager L, Haider F, Evans BT, Anand R, Brennan PA. Lymphatic malformations of the head and neck-current concepts in management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(2):98–102.
24. Tian R, Liang Y, Zhang W, et al. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations : Single center report of 56 cases. *J Pediatr*

- Surg. 2020;
25. Zhang B, Ma L. Updated classification and therapy of vascular malformations in pediatric patients. *Pediatr Investig*. 2018;2(2):119–23.
 26. Sadick M, Wohlgemuth WA, Huelse R, et al. Interdisciplinary Management of Head and Neck Vascular Anomalies: Clinical Presentation, Diagnostic Findings and Minimalinvasive Therapies. *Eur J Radiol Open*. 2017;4:63–8.
 27. Balakrishnan A, Bailey CM. Lymphangioma of the tongue. A review of pathogenesis, treatment and the use of surface laser photocoagulation. *J Laryngol Otol*. 1991;105(11):924–30.
 28. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344–9.
 29. Azizkhan RG, Rutter MJ, Cotton RT, Lim LHY, Cohen AP, Mason JL. Lymphatic malformations of the tongue base. *J Pediatr Surg*. 2006;41:1279–84.
 30. Bonet-Coloma C, Minguez-Martínez I, Aloy-Prósper A, Rubio-Serrano M, Peñarrocha-Diago MA, Peñarrocha-Diago M. Clinical Characteristics , Treatment , and Evolution in 14 Cases of Pediatric Orofacial Lymphangioma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(6):e96–9.
 31. da Silva LAB, Monroy EAC, Serpa MS, de Souza LB. Oral benign neoplasms: A retrospective study of 790 patients over a 14-year period. *Acta Otorrinolaringol Esp (English Ed)*. 2019;70(3):158–64.
 32. Tanaka N, Murata A, Yamaguchi A, Kohama G. Clinical features and management of oral and maxillofacial tumors in children. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1999;88(1):11–5.
 33. Sato M, Tanaka N, Sato T, Amagasa T. Oral and maxillofacial tumours in children : a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35:92–5.
 34. da Costa AAS, Tavares TS, Caldeira PC, Barcelos NS, de Aguiar MCF. Benign connective and soft-tissue neoplasms of the oral and maxillofacial region: A cross-sectional study of 1066 histopathological specimens. *Head Neck*. 2020;1–11.
 35. Colletti G, Tombris S, Rozell-Shannon L. Don ' t call me “ Lymphangioma ! .” *Oral Maxillofac Surg*. 2020;2–3.

36. Luo Q, Gan Y. Pingyangmycin with triamcinolone acetonide effective for treatment of lymphatic malformations in the oral and maxillofacial region. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2013;41(4):345–9.
37. El-Naggar AK, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed.; 2017. p. 123.
38. Pandey V, Tiwari P, Sharma SP, et al. Development of a biomarker of efficacy in second-line treatment for lymphangioma of the tongue: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019;57:1137-1142.
39. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas : A systematic review. *Otolaryngol Neck Surg.* 2008;138:418–24.
40. Brennan TD, Miller AS, Chen S-Y. Lymphangiomas of the Oral Cavity: a Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Electron-Microscopic Study. *Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:932–5.
41. Brito L da C. O crime da miscigenação: a mistura de raças no Brasil escravista e a ameaça à pureza racial nos Estados Unidos pós-abolição. *Rev Bras História.* 2016;36(72):1–24.
42. United Nations, Department of Economic and Social Affairs PD. Volume I: Comprehensive Tables [Internet]. Vol. I, World Population Prospects 2019. 2019. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Volume-I_Comprehensive-Tables.pdf. Accessed 07 Dec. 2020.
43. Ghaffarpour N, Claesson G, Wester T, Boman KK. Long-term health-related quality of life in children with lymphatic malformations treated with sclerotherapy generally matched age-appropriate standardised population norms. *Acta Pædiatrica.* 2019;108:1499–506.
44. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Quatrano NA, Zurakowski D, Greene AK. Lymphatic malformation: Risk of progression during childhood and adolescence. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):149–52.
45. Honig J, Merten H. Surgical removal of intra- and extraoral cavernous lymphangiomas using intraoperative-assisted intralesional fibrin glue injections. *J Craniofac Surg.* 2000;11(1):42–5.
46. Glaser K, Dickie P, Neilson D, Osborn A, Dickie BH. Linkage of metabolic defects to activated PIK3CA alleles in endothelial cells derived from lymphatic malformation. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(1):43–55.

47. Usha V, Sivasankari T, Jeelani S, Asokan G, Parthiban J. Lymphangioma of the tongue - A case report and review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):12–4.
48. Steiner J, Drolet B. Classification of Vascular Anomalies: An Update. *Semin Intervent Radiol.* 2017 Sep 11;34(03):225–32.
49. Aires AV, Nazaré C, Oliveira A, et al. Lingual Lymphangioma Ablation With High Power Diode Laser: A Case Report. *Laser Appl Med Sci Res Cent.* 2020;11(2):234–7.

Table 1. The search strategy used in each database

Database	Search Strategy
PubMed and Web of Science	(lymphangioma OR oral lymphangioma OR “lymphatic malformation” OR “lymphatic malformations” OR lymphatic abnormality OR lymphatic abnormalities OR cavernous lymphangioma OR lymphangioendothelioma OR lymphatic endothelioma OR cystic hygroma) AND (oral OR tongue OR mouth OR retromolar OR jugal mucosa OR palate OR lip OR oropharynx OR oropharyngeal OR maxilla OR mandible OR uvula OR papilla)
Scopus	lymphangioma OR “oral lymphangioma” OR “lymphatic malformation” OR “lymphatic malformations” OR “lymphatic abnormality” OR “lymphatic abnormalities” OR “cavernous lymphangioma” OR lymphangioendothelioma OR “lymphatic endothelioma” OR “cystic hygroma” AND oral OR tongue OR mouth OR retromolar OR “jugal mucosa” OR palate OR lip OR oropharynx OR oropharyngeal OR maxilla OR mandible OR uvula OR papilla

Table 2. Distribution and frequency of OLMs in each referral center

Center	Period investigated	Number of diagnosis retrieved	Number of OLMs	%
UEPB	2011-2018	3,245	04	0.12
UFAM	1987-2018	67,775	11	0.02
UFG	1996-2018	11,677	16	0.14
UFMG	1952-2018	38,119	36	0.09
UFRJ	2000-2018	11,175	07	0.06
USP	1997-2018	70,862	112	0.16
UFPeI	1959-2018	25,297	22	0.09
Total		228,150	208	0.09

Abbreviations: OLM: Oral Lymphatic Malformation; UEPB: Universidade Estadual da Paraíba; UFAM: Universidade Federal do Amazonas; UFG: Universidade Federal de Goiás; UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais; UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro; USP: Universidade de São Paulo; UFPeI: Universidade Federal de Pelotas.

Table 3. Comparison of demographic and clinical data of cases of OLMs retrieved in the multicenter study and in the literature review (case reports and case series)

Variable	Number (%)		
	Multicentre study (n=208)	Literature review	
		Case report (n=185)	Case series (n=850)
Sex			
Female	108 (51.9)	86 (46.5)	196 (23.1)
Male	99 (47.6)	86 (46.5)	198 (23.4)
NA	1 (0.5)	13 (7.0)	456 (53.6)
Age (years)			
Mean± SD	29.59 ± 21.22	17.02 ± 18.34	NA
Median	22.00	10.00	NA
Range	0-81	0-82	NA
NA	15 (7.2)	6 (3.2)	NA
Size (millimetres)			
≤10	96 (42.2)	14 (7.6)	NA
11-20	21 (10.1)	13 (7.0)	NA
≥21	29 (13.9)	53 (28.6)	NA
NA	62 (29.8)	105 (56.8)	NA
Anatomical location			
Tongue	100 (48.1)	114 (61.6)	472 (53.5)
Buccal mucosa	37 (17.8)	23 (12.4)	155 (17.6)
Lips	33 (15.9)	16 (8.6)	103 (11.7)
Palate	13 (6.3)	2 (1.1)	7 (0.8)
Alveolar ridge/ gingival	11 (5.3)	10 (5.4)	16 (1.8)
Floor of the mouth	6 (2.9)	10 (5.4)	117 (13.2)
Oropharynx	5 (2.4)	4 (2.2)	12 (1.4)
Intraosseous	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
NA	3 (1.4)	2 (1.1)	92 (10.8)
Diagnosis			
Histopathological	208 (100.0)	120 (64.9)	328 (38.6)
Image exams and/or clinical	0 (0.0)	41 (22.2)	238 (28.0)
NA	0 (0.0)	24 (13.0)	284 (33.4)
Concordance between clinical and			

histopathological diagnosis

Disagreement	121 (58.2)	NA	NA
Agreement	63 (30.3)	NA	NA
Nonspecific clinical diagnosis	8 (3.8)	NA	NA
NA	16 (7.7)	NA	NA

Abbreviations: NA: Not available

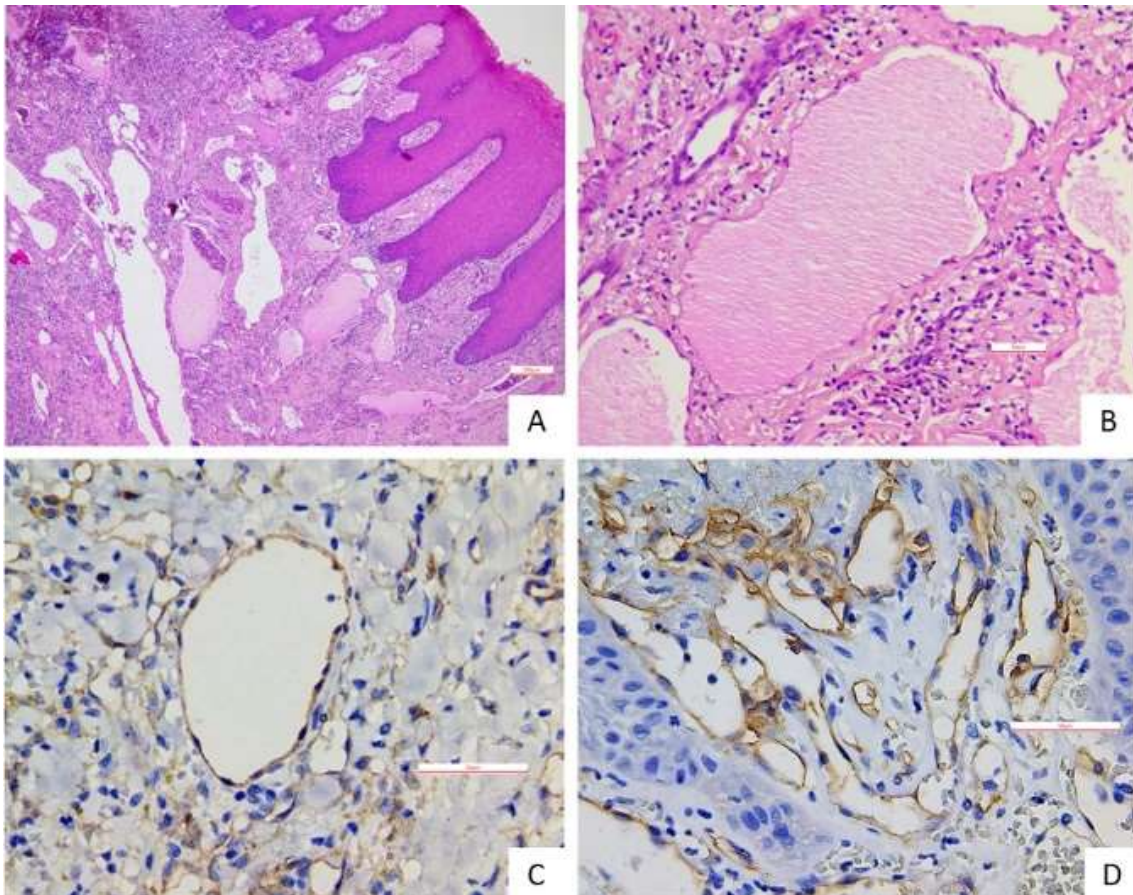


Figure 1. Histopathological (H&E) aspects and immunohistochemical markers in lymphatic malformation specimens. (A) Tissue presenting pseudoepitheliomatous hyperplasia, inflammatory cells, red cells (most likely due to surgery) and dilated spaces filled by an eosinophilic material (H&E; 4X) (B) Evidence of the dilated lymphatic channel with a single layer of endothelial cells (H & E; 20X). (C) Positivity for CD-31 staining (immunohistochemical stain; 40X). (D) Positivity for D2-40 staining in lymphatic endothelial cells (immunohistochemical stain; 40X).

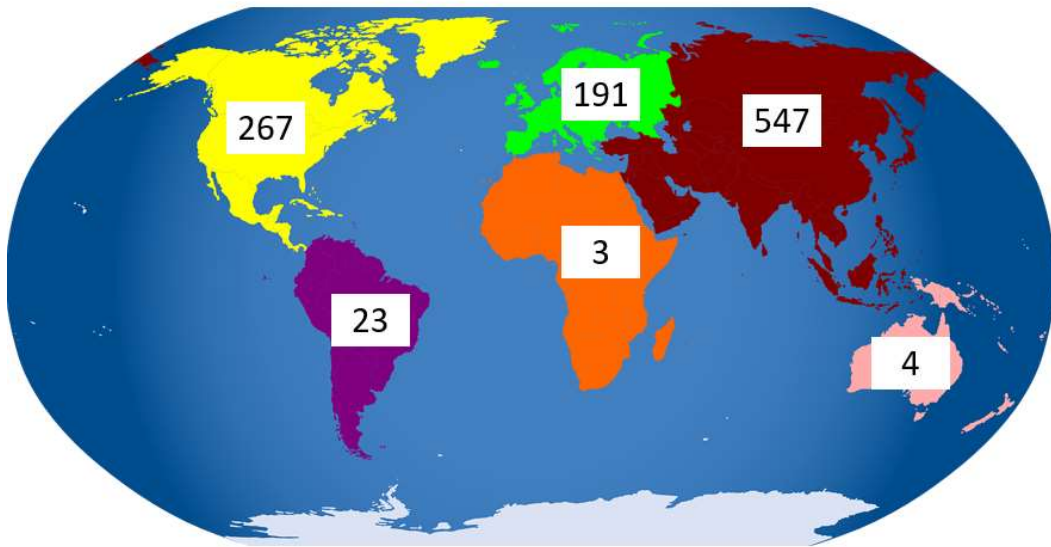


Figure 2. Geographical distribution of cases retrieved in the literature review

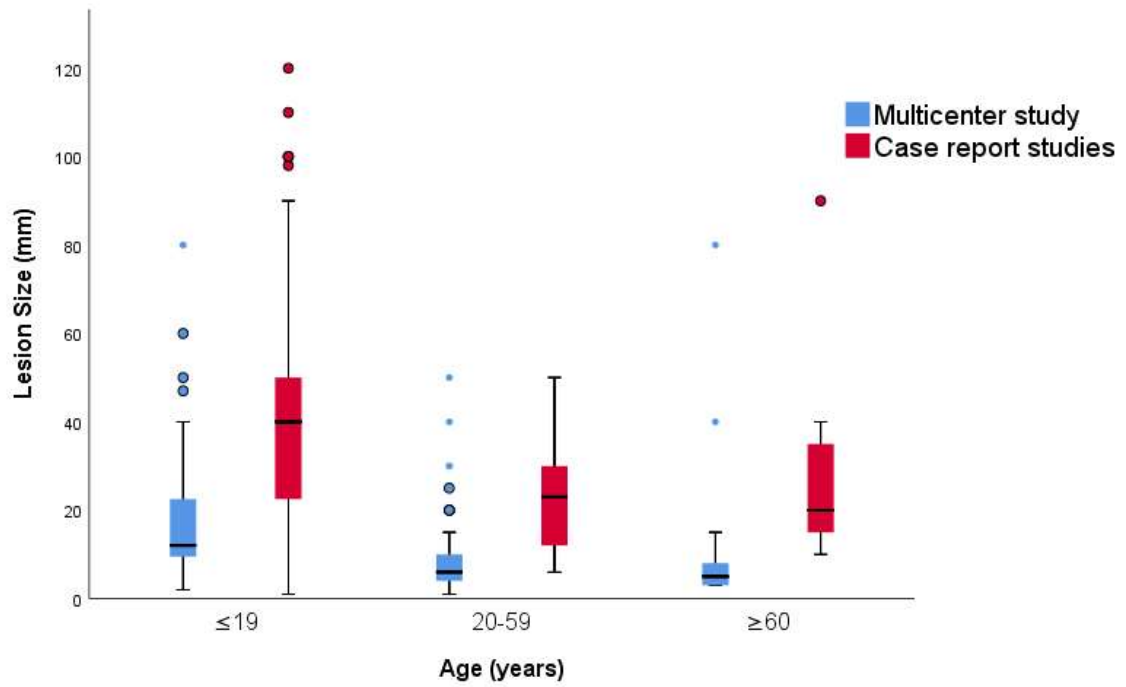
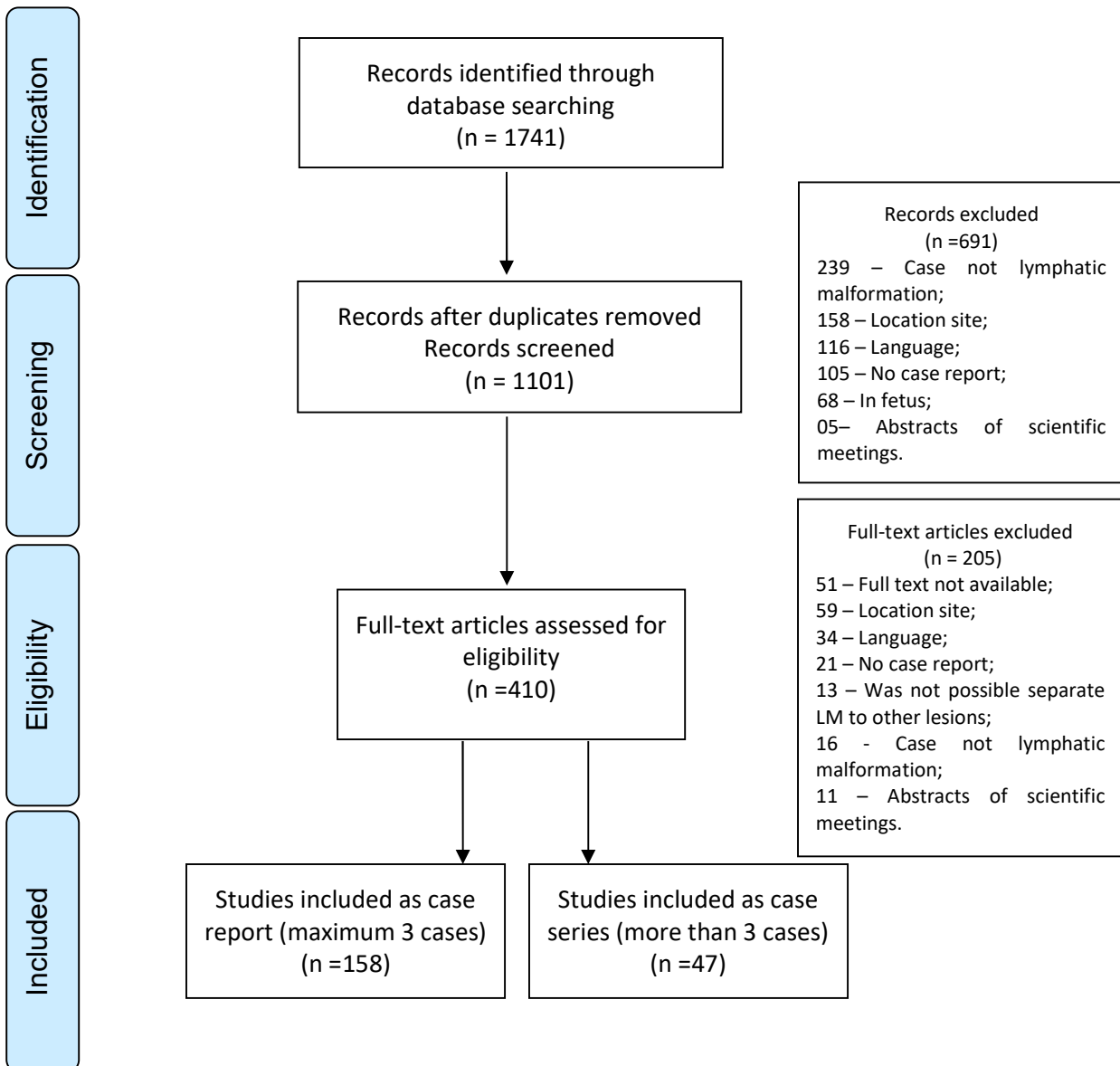


Figure 3. Comparison of OLM size among individuals with different age ranges in the multicenter study and in the literature review of case reports.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Figure S1 – Flow diagram of the studies included in the literature review



S2- References of the Case Report Studies included in the Literature Review

1. Carling E. Lymphangioma of the Tongue. *J Artic Engl Proc R Soc Med.* 1910;3:111–2.
2. Odgers N. Lymphangioma of the Tongue. *Proc R Soc Med.* 1913;6:205–6.
3. Howell B. Lymphangioma of the Tongue. *Proc R Soc Med.* 1919;12:78–9.
4. Whitfield A. Lymphangioma of the Tongue. *Proc R Soc Med.* 1921;14:49.
5. Petit G. Lymphangioma Circumscriptum of Tongue. *Proc R Soc Med.* 1923;16:58–9.
6. Wakeley C. Lymphangioma of the Tongue. *Proc R Soc Med.* 1928;21(3):436.
7. Klaber R. Lymphangioma Circumscriptum of the Tongue. *Proc R Soc Med.* 1936;29(5):461–2.
8. Rigg J, Waldaffel R. Lymphangiomas of the tongue. *Am J Orthod Oral Surg.* 1941;27(3):128–34.
9. Archer W. Lymphangioma of the lips; report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1952;5(2):170–1.
10. Christensen R. Lymphangioma of the tongue. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1953;6(5):593–8.
11. Robinson D. Lymphangioma of the lower face and neck involving mandible. *Reconstr Surg Transpl Bull.* 1959;23(2):187–94.
12. Stockdale C. Peripheral angiomas and their treatment with sclerosing solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1959;12:1157–62.
13. Harrison G, Johnson L. LXIX Lymphangioma of the tonsil report of a case with a critical review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1960;69(4):961–8.
14. Perzik S. Early management in extensive cervical cystic hygroma and macroglossia. *Arch Surg.* 1960;80:460–3.
15. Koop C, Moschakis E. Capillary lymphangioma of the tongue complicated by glossitis. *Pediatrics.* 1961;20:800–10.
16. Cranin A, Cranin S, Ciccariello A. Cystic hygroma. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1962;15:1050–5.
17. Lichtenstein J, Kopp W, Post A. LYMPHANGIOMA: ANLAGE PROLIFERATION INDUCED BY CHRONIC IRRITATION. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965;20:363–6.
18. Jones J. Soft tissue oral tumours in children: their structure, histogenesis and behaviour. *Proc R Soc Med.* 1966;59(7):673–80.
19. Dinerman W, Myers E. Lymphangiomatous macroglossia. *Laryngoscope.* 1976;86(10):291–6.
20. Brandrup F. Lymphangioma circumscriptum of the tongue. *Dermatologica.* 1976;153(3):191–5.
21. Marshall D, Rabuzzi D. Cystic lymphangioma with enlarged tongue: a case report. *Am J Orthod.* 1977;71(6):685–8.
22. Leipzig B, Rabuzzi D. Recurrent massive cystic lymphangioma. *Otolaryngology.* 1978;86(5):758–60.
23. Ellis G, Brannon R. Intraosseous lymphangiomas of the mandible. *Skelet Radiol.* 1980;5(4):253–6.
24. Loeffler J, Duray P, Sasaki C. Macroglossal lymphangioendotheliomatosis. Report of a case in a pregnant woman. *Arch Otolaryngol.* 1984;110(9):600–3.
25. Eppley B, Sclaroff A. Cavernous lymphangioma of the lip: report of case. *J Am*

- Dent Assoc. 1985;110(4):503–4.
26. Rice J, Carson S. A case report of lingual lymphangioma presenting as recurrent massive tongue enlargement. *Clin Pediatr*. 1985;24(1):47–50.
 27. Postlethwaite K. Lymphangiomas of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1986;24(1):63–8.
 28. White B, Adkins W. The use of the carbon dioxide laser in head and neck lymphangioma. *Lasers Surg Med*. 1986;6(3):293–5.
 29. Camm J, Mourino A. Multiple anomalies of a newborn: report of case. *J Am Dent Assoc*. 1987;114(3):335–6.
 30. Ikemura K, Hidaka H, Fujiwara T, Ohkuma R, Terashima H. A case of cystic lymphangioma extending from the neck to the tongue. Management of the lesion remaining after surgery. *J Craniomaxillofac Surg*. 1987;15(6):369–71.
 31. McDaniel R, Adcock J. Bilateral symmetrical lymphangiomas of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;63(2):224–7.
 32. Miller C, Craig, RM J. Bluish dome-shaped nodule of the lip. *J Am Dent Assoc*. 1989;118(6):745–7.
 33. Suen J, Waner M. Treatment of oral cavity vascular malformations using the neodymium:YAG laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115(11):1329–33.
 34. Reiner S, Medina J, Min K. Pathologic quiz case 1. Lymphangiomatous macroglossia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(1):110–2.
 35. Basu A, Basu J, Banerjee T, Sarkar P. Lymphangioma of tongue. *Indian Pediatr*. 1992;29(3):353–5.
 36. Renehan A, Morton M. Acute enlargement of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1993;31(5):321–4.
 37. Renshaw A, Rosai J. Benign atypical vascular lesions of the lip. A study of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(6):557–65.
 38. Singh O, Nehru V, Mehta S, Radotra B, Mann S. Lymphangioma circumscriptum of cheek - A case report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;45(1):41–2.
 39. Lackner H, Urban C, Schwinger W, Mangge H, Müller W. Cyclophosphamide therapy in life-threatening inoperable cystic hygromas. *Pediatr Surg Int*. 1995;10:199–201.
 40. Lobitz B, Lang T. Lymphangioma of the tongue. *Pediatr Emerg Care*. 1995;11(3):183–5.
 41. Jian X. Surgical excision of lymphangiomatous macroglossia: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;5(3):306–9.
 42. Rao M, Thappa D, Ratnakar C. Lymphangioma circumscriptum of the skin and tongue associated with cystic hygroma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;50(3):266–8.
 43. White J, Chaudhry S, Kudler J, Sekandari N, Schoelch M, Silverman JS. Nd:YAG and CO2 laser therapy of oral mucosal lesions. *J Clin Laser Med Surg*. 1998;16(6):299–304.
 44. Schwab J, Baroody F. Lymphangioma circumscriptum: an unusual oral presentation. *Clin Pediatr*. 1999;38(10):619–20.
 45. Tasca R, Myatt H, Beckenham E. Lymphangioma of the tongue presenting as Ludwig's angina. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;51(3):201–5.
 46. Bakaeen G, Winkler S, Bakaeen L, Rehani L, Katsetos C. Congenital macroglossal angiodysplasia ("Lymphangioendotheliomatosis"). *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(9):1349–51.

47. Cable B, Mair E. Radiofrequency ablation of lymphangiomatous macroglossia. *Laryngoscope*. 2001;111(10):1859–61.
48. Harashima T, Hossain M, Walverde D, Yamada Y, Matsumoto K. Treatment of lymphangioma with Nd:YAG laser irradiation: a case report. *J Clin Laser Med Surg*. 2001;19(4):189–91.
49. Shetty S, Hasan S, Chary G, Balasubramanya A, Das U, Harshad D. Lymphangiomatous macroglossia causing upper airway obstruction and associated Plummer-Vinson syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(4):477–8.
50. Park Y, Kim S, Min B, Park I, Lee S. Lymphangioma involving the mandible: immunohistochemical expressions for the lymphatic proliferation. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(5):280–3.
51. Rowley H, Perez-Atayde A, Burrows P, Rahbar R. Management of a giant lymphatic malformation of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(2):190–4.
52. Guelmann M, Katz J. Macroglossia combined with lymphangioma: a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2003;27(2):167–9.
53. Iamaroon A, Pongsiriwet S, Srisuwan S, Krisanaprakornkit S. Lymphangioma of the tongue. *Int J Paediatr Dent*. 2003;13(1):62–3.
54. Nanda S, Reddy B, Nigam S. Painless sessile swellings on the tongue of a 7-year-old boy. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(4):361–3.
55. Tei E, Yamataka A, Komuro Y, Ohshiro K, Yanai A, Lane GJ, et al. Huge Lymphangioma of the Tongue: A Case Report. *Asian J Surg*. 2003;26(4):228–30.
56. Vilalta A, Moreno-Arias G, Mascaro J. In-column electrocoagulation for lymphatic malformation of the tongue. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1279–82.
57. Kitagawa H, Kawase H, Wakisaka M, Satou Y, Satou H, Furuta S, et al. Six cases of children with a benign cervical tumor who required tracheostomy. *Pediatr Surg Int*. 2004;20:51–4.
58. Thompson B, Welna J, Kasperbauer J, Van Ess J, Marienau M. Childhood airway manifestations of lymphangioma: a case report. *AANA J*. 2004;72(4):280–3.
59. Wheeler J, Morreau P, Mahadevan M, Pease P. OK-432 and lymphatic malformations in children: the Starship Children's Hospital experience. *ANZ J Surg*. 2004;74(10):855–8.
60. Poh C, Priddy R. Acquired oral lymphangioma circumscriptum mimicking verrucous carcinoma. *Oral Oncol Extra*. 2005;41(10):277–80.
61. Raha O, Singh V, Purkayastha P. Lymphangioma tonsil-Rare case study. *India Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;57(4):332–4.
62. Rathana JJ, Vardhan BH, Muthu M, Venkatachalapathy, Saraswathy K, Sivakumar N. Oral lymphangioma: A case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2005;23(4):185–9.
63. Wang L, Kronic A, Medenica M, Soltani K, Busbey S. Treatment of hemorrhagic lymphatic malformation of the tongue with a pulsed-dye laser. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):1088–90.
64. Ahuka O, Toko R, Omanga F, Tshimpanga B. Congenital malformations in the North-Eastern Democratic Republic of Congo during Civil War. *East Afr Med J*. 2006;83(2):85–9.
65. Bansal A. Lymphangioma circumscriptum of the tongue. *Indian Pediatr*. 2006;43(7):650–1.

66. Bozkaya S, Uğar D, Karaca İ, Ceylan A, Uslu S, Barış E, et al. The treatment of lymphangioma in the buccal mucosa by radiofrequency ablation: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(5):28–31.
67. Ikeda H, Fujita S, Nonaka M, Uehara M, Tobita T, Inokuchi T. Cystic lymphangioma arising in the tip of the tongue in an adult. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(3):274–6.
68. Kalpidis C, Lysitsa S, Kolokotronis A, Samson J, Lombardi T. Solitary superficial microcystic lymphatic malformation (lymphangioma circumscriptum) of the gingiva. *J Periodontol.* 2006;77(10):1797–801.
69. Khurana S, Vij A, Singal A, Pandhi D. Lymphangioma of the tongue: response to intralesional steroids. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(2):124–6.
70. Motahhary P, Sarrafpour B, Abdirad A. Bilateral symmetrical lymphangiomas of the gingiva: case report. *Diagn Pathol.* 2006;20(1):9.
71. Purohit J, Tripathi P, Singh I. Lymphangioma tongue. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;58(4):404–5.
72. de Queiroz A, Silva R, Margato L, Nelson-Filho P. Dental care management of a young patient with extensive lymphangioma of the tongue: a case report. *Spec Care Dent.* 2006;26(1):20–4.
73. Stănescu L, Georgescu EF, Simionescu C, Georgescu I. Lymphangioma of the Oral Cavity. *Rom J Morphol Embryol.* 2006;47(4):373–7.
74. Tewari A, Munjal M, Kamakshi, Garg S, Sood D, Katyal S. Anaesthetic consideration in macroglossia due to lymphangioma of tongue: a case report. *Indian J Anaesth.* 2006;53(1):79–83.
75. Fidan V, Sutbeyaz Y. Lingual cystic lymphangioma in an elderly patient. *Kulak burun bogaz Ihtis Derg.* 2008;18(4):260–2.
76. Kang G, Song C. Forty-one cervicofacial vascular anomalies and their surgical treatment--retrospection and review. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(3):165–79.
77. Ravindranathan H, Gillis J, Lord DJE. Intensive care experience with sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):304–9.
78. Ryu N, Park S, Jeong H. Low power radiofrequency ablation for symptomatic microcystic lymphatic malformation of the tongue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(11):1731–4.
79. de Waal J, Dreyer W. Oral medicine case book 12. Haemangioma. Lymphangioma. *SADJ.* 2008;63(9):510–1.
80. Zeng R, Li u X, Wang A, Wang D, Wang J. Sequential treatment of giant lymphatic malformation of the tongue combined with severe oral and maxillofacial deformities. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(11):2364–71.
81. FitzGerald K, Barry S, Fleming P. Alveolar lymphangioma in infants: report of two cases. *J Ir Dent Assoc.* 2009;55(3):144–5.
82. Hong J, Lee M, Kim E, Seo D. Giant lymphangioma of the tongue. *J Craniofac Surg.* 2009;20(1):252–4.
83. Kataria P, Passey J, Agarwal A. Lymphangioma circumscriptum of the tongue: successful treatment using intralesional bleomycin. *J Laryngol Otol.* 2009;123(12):1390–2.
84. Roy S, Reyes S, Smith L. Bipolar radiofrequency plasma ablation (Coblation) of lymphatic malformations of the tongue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(2):289–93.
85. Aciole G, Aciole J, Soares L, Santos N, Santos J, Pinheiro A. Surgical

- Treatment of Oral Lymphangiomas with CO₂ Laser: Report of Two Uncommon Cases. *Braz Dent J.* 2010;21(4):365–9.
86. Ghosh S, Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S. Tense vesicles on the dorsum of tongue. *J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(5):593.
 87. Arslan A, Gursoy H, Cologlu S. Treatment of lymphangioma with CO₂ laser in the mandibular alveolar mucosa. *J Contemp Dent Pr.* 2011;12(6):493–6.
 88. Goswami M, Singh S, Gokkulakrishnan S, Singh A. Lymphangioma of the tongue. *Natl J Maxillofac Surg.* 2011;2(1):86–8.
 89. Gupta S, Ahuja P, Rehani U, Singh V. Lymphangioma of cheek region-an unusual presentation. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2011;1(1):47–9.
 90. Nitnaware A, Sakhare P, Kapre G. Cystic hygroma with extensive tongue involvement. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;63(1):89–92.
 91. Pethkar T, Malde A. Anesthetic management of cystic hygroma of tongue in a child. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27(3):421–3.
 92. Ratnavel G. Foam sclerotherapy in various vascular and lymphatic malformations. *J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(3):336–8.
 93. Rodrigues C, Villar-Neto M, Sobral A, Da Silveira M, Silva L, Estrela C. Lymphangioma mimicking apical periodontitis. *J Endod.* 2011;37(1):91–6.
 94. Anjani Kumar J, Madhumathi S, Anjan Kumar S, Pavan Kumar V. Cavernous lymphangioma of the lower lip-a rare case report. *Niger J Med.* 2012;21(4):455–7.
 95. Alghonaim Y, Varshney R, Sands N, Daniel S. Coblation technique as an alternative treatment modality for oral lymphangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(10):1526–7.
 96. Bansal S, Dhingra S, Kanojia R, Gupta A. Lymphangioma neck presenting as a secondary lesion of the tongue. *Online J Heal Allied Scs.* 2012;11(1):18.
 97. Bhalla A, Mehta S, Garg R. Anaesthetic management of a child posted for excision of lymphangioma of the tongue. *Singapore Med J.* 2012;53(3):45–8.
 98. Biasotto M, Clozza E, Tirelli G. Facial cystic lymphangioma in adults. *J Craniofac Surg.* 2012;23(4):331–4.
 99. Civelek S, Sayin I, Ercan I, Cakir B, Turgut S. Bipolar radiofrequency-induced interstitial thermoablation for oral cavity vascular malformations: Preliminary results in a series of 5 children. *Ear Nose Throat J.* 2012;91(11):488–49.
 100. Sunil S, Gopakumar D, Sreenivasan B. Oral lymphangioma - Case reports and review of literature. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(1):116–8.
 101. Chakravarti A, Bhargava R. Lymphangioma circumscriptum of the tongue in children: successful treatment using intralesional bleomycin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(8):1367–9.
 102. Cheng L, Lee J, Kao C, Shi Z, Lin Y. Lymphangiomatous macroglossia associated with extensive cervicomedial cystic hygromas. *J Chin Med Assoc.* 2013;76(11):653–6.
 103. Ganesh C, Sangeetha G, Narayanan V, Umamaheswari T. Lymphangioma circumscriptum in an adult: an unusual oral presentation. *J Clin Imaging Sci.* 2013;3(4).
 104. Goswamy J, Penney S, Bruce I, Rothera M. Radiofrequency ablation in the treatment of paediatric microcystic lymphatic malformations. *J Laryngol Otol.* 2013;127(3):279–84.
 105. Mardekian S, Karp J. Lymphangioma of the palatine tonsil. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(12):1837–42.
 106. Maruani A, Brown S, Lorette G, Pondaven-Letourmy S, Herbreteau D,

- Eisenbaum A. Lack of effect of propranolol in the treatment of lymphangioma in two children. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):383–5.
107. Schwanke T, Oomen K, April M, Ward R, Modi V. Floor of mouth masses in children: proposal of a new algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9):1489–94.
 108. Tang C, Wijnen M, Sambecck van S, Halbertsma F. Acute neonatal presentation of a lymphatic malformation. *BMJ Case Rep*. 2013;1.
 109. Torezan L, Careta M, Osorio N. Intra-oral lymphangioma successfully treated using fractional carbon dioxide laser. *Dermatol Surg*. 2013;39(5):816–7.
 110. Akyuz C, Atas E, Varan A. Treatment of a tongue lymphangioma with sirolimus after failure of surgical resection and propranolol. *United States Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):931–2.
 111. Griessenauer C, Bilal M, Kankirawatana P, Kulbersh B, Tubbs R, Rozzelle C. Lymphatic malformation of the tongue with coexisting intractable epilepsy treated with corpus callosotomy: a case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;117:68–70.
 112. Katsoulas N, Tosios KI, Argyris P, Koutlas IG, Sklavounou A. Lymphangioma circumscriptum, angiokeratoma, or superficial vascular ectasia with epithelial hyperplasia? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014;118(2):e53–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2013.12.003>
 113. Maboudi A, Seyedmajidi M. Unilateral gingival lymphangioma: A first case report. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(6):794–6.
 114. Ramashankar, Prabhakar C, Shah N, Giraddi G. Lymphatic malformations: A dilemma in diagnosis and management. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(1):119–22.
 115. Usha V, Sivasankari T, Jeelani S, Asokan G, Parthiban J. Lymphangioma of the tongue - A case report and review of literature. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(9):12–4.
 116. Yoganna S, Rajendra Prasad R, Sekar B. Oral lymphangioma of the buccal mucosa a rare case report. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(1):188–91.
 117. Anpuram L, Chakravarthy K, Cherukuri S, Nalagandla S, Konda R. Anaesthetic Management of a Huge Oral Lymphangioma in a Neonate. *J Evol Med Dent Sci*. 2015;4(89):15493–5.
 118. Babu D, Kumar B, Boinepally N, Gannepalli A. A Case of Intraoral Lymphangioma Circumscripta - A Diagnostic Dilemma. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):11–3.
 119. Bhayya H, Pavani D, Avinash Tejasvi M, Geetha P. Oral lymphangioma: A rare case report. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(4):584–7.
 120. de Carvalho F, Pinheiro T, da Silva R, de Queiroz A, da Silva L, Nelson-Filho P. Lymphangioma of the Lower Lip Mimicking a Mucocele in Children. *J Dent Child*. 2015;82(2):116–9.
 121. Chhabria R, Dave N, Garasia M. Lymphovenous malformation of tongue: airway challenge. *Pediatr Anesth Crit Care J*. 2015;3(2):103–6.
 122. Lee K, Lim H, Park J, Song S. Difficult Intubation in Pediatric Patient with a Large Lymphangioma at the Tongue Base. *J lifestyle Med*. 2015;15(1):30–3.
 123. Nagpal T, Shah D, Manjunatha B, A M. Macroglossia Associated with Lymphangioma: Surgical Management of An Interesting Case. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):4–6.
 124. Pammar C, Kotrashetti V, Nayak R, Hosmani J. Lymphangioma of the buccal mucosa: A case report with a literature review on lymphangioma of buccal

- mucosa. *J Orofac Sci.* 2015;7(2):129–31.
125. Perry KS, Tkaczuk AT, Caccamese JF, Ord RA, Pereira K. Tumors of the pediatric maxillofacial skeleton: A 20-year clinical study. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;141(1):40–4.
 126. Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Candir MO, Toprak S, et al. Successful Treatment of Macroglossia Due to Lymphatic Malformation With Sirolimus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(10):820–3.
 127. Al Abdulla A, Prabhu S, Al Muharraqi M, Darwish A, Nagaraj V. Sublingual lymphangioma that presented as a plunging ranula in a baby boy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(10):1144–5.
 128. Balaraj TA, Jaganmohan M. VARIED PRESENTATION AND MANAGEMENT OF LYMPHANGIOMAS IN INFANCY AND CHILDHOOD OUR EXPERIENCE IN DISTRICT LEVEL TEACHING HOSPITAL VARIED PRESENTATION AND MANAGEMENT OF LYMPHANGIOMAS IN INFANCY AND CHILDHOOD OUR EXPERIENCE IN DISTRICT LEVEL TEACHING HOSPITAL. *J Evol Med Dent Sci.* 2016;5(66):4707–12.
 129. Beech A, Farrier J. An Interesting Association of Cystic Hygroma of the Neck and Lymphangioma Causing a Paediatric Swollen Tongue. *Case Rep Pediatr.* 2016;2016:1–4.
 130. Devi A, Narwal A, Yadav A, Singh V, Gupta A. Classical Cases of Lymphangioma - As Multiple Vesicular Eruptions. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):22–3.
 131. Hashizume N, Yagi M, Egami H, Asagiri K, Fukahori S, Ishii S, et al. Clinical Efficacy of Herbal Medicine for Pediatric Lymphatic Malformations: A Pilot Study. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):191–5.
 132. Park S, Bae Y, Lee J, Kim H, Lee I. Outcomes of Surgical Treatment of Vascular Anomalies on the Vermilion. *Arch Plast Surg.* 2016;43(1):19–25.
 133. Yarmand F, Seyyedmajidi M, Shirzad A, Foroughi R, Bakhshian A. Lymphangiohemangioma of buccal mucosa: Report of a rare case. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol.* 2016;28(4):358–61.
 134. Zdanski CJ, Austin GK, Walsh JM, Drake AF, Rose AS, Hackman TG, et al. Transoral Robotic Surgery for Upper Airway Pathology in the Pediatric Population. *Laryngoscope.* 2016;127(1):247–51.
 135. Bercault B, Catros S, Marteau J, Fricain J. Difficulties in diagnosing lymphangiomas of the tongue treated with CO2 laser vaporization. *Med Buccale Chir Buccale.* 2017;23(3):172–3.
 136. Chan M, Gopwani P. Recurrent Tongue Masses in a Young Boy. *JAMA Pediatr.* 2017;171(6):593–4.
 137. Eren S, Cebi A, Isler S, Kasapoglu M, Aksakalli N, Kasapoglu C. Cavernous lymphangioma of the tongue in an adult: a case report. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(2):49–53.
 138. Hwang J, Lee Y, Burm J. Treatment of Tongue Lymphangioma with Intralesional Combination Injection of Steroid, Bleomycin and Bevacizumab. *Arch Craniofac Surg.* 2017;18(1):54–8.
 139. Laviv A, Maly A, Abu-Tair J. Large facial lymphatic malformation treatment using sclerosing agent followed by surgical resection: clinical and pathology report. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;21(3):363–9.
 140. Abe A, Kurita K, Ito Y. Acquired lymphatic malformations of the buccal mucosa: A case report. *Clin Case Reports.* 2018;6(10):1929–32.
 141. Alrashdan M, Hammad H, Alzumaili B, Alorjani M. Lymphangioma

- circumscriptum of the tongue: A case with marked hemorrhagic component. *J Cutan Pathol*. 2018;45(5):278–81.
142. Bajpai M, Pardhe N, Kumar M. Lymphangioma Of Tongue. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018;30(1):146.
 143. Fetoui N, Boussofara L, Gammoudi R, Belajouza C, Ghariani N, Denguezli M. Efficacy of sirolimus in the treatment of microcystic lymphatic malformation of the tongue. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(9):336–7.
 144. Gupta A, Sardana K, Arora P, Garga U, Malhotra P. Microcystic lymphatic malformation in a child and his mother. *Pediatr Dermatol*. 2019;
 145. Matharu J, Patel V. Cryotherapy for the management of a lip lymphangioma – a case report and literature review. *Oral Surg*. 2019;12(3):230–7.
 146. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimo H, et al. The impact of sirolimus therapy on lesionsize, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Ozekiet al Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–11.
 147. Puttanimon S, Ploypradit C, Chamusri N, Thosaporn W, Iamaroon A. Lymphangioma of the Tongue: A Case Report. *J Dent Indones*. 2019;26(1):51–3.
 148. Yalcin M, Lacin N. Lymphangioma in the Buccal Mucosa. *J Craniofac Surg*. 2019;30(8):696.
 149. Anitha N, Masthan KMK, Leena Sankari S, Ramesh K. Lymphangioma: A Case Report. *Indian J Public Heal Res Dev [Internet]*. 2019 Dec 1;10(12):693. Available from: <http://www.i-scholar.in/index.php/ijphrd/article/view/192042>
 150. Aires AV, Nazaré C De, Oliveira A De, Verônica L, Silva DO, Andrade RS De, et al. Lingual Lymphangioma Ablation With High Power Diode Laser: A Case Report. *Laser Appl Med Sci Res Cent [Internet]*. 2020;11(2):234–7. Available from: <https://doi.org/10.34172/jlms.2020.39>
 151. Priyadarshini SR, Sahoo PK, Panda S, Sivakumar R. Lymphangioma of the tongue: A case report. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2019;10(11):970–2.
 152. Chen HK, Hsieh HH, Hua CH, Tai CJ, Bau DT, Tsai MH, et al. Adult lymphangioma of the oropharynx: A case report. *Anticancer Res*. 2020;40(3):1631–6.
 153. Kim JH, Kwon HJ, Rhie JW. Reduction glossectomy of congenital macroglossia due to lymphangioma. *Arch Craniofacial Surg*. 2019;20(5):314–8.
 154. Selvi RT, Tang IP, Sim L, Soffian MSM. Dilemma in management of cervicofacial cystic hygroma. *Med J Malaysia*. 2019;74(5):450–1.
 155. Farronato M, Fama A, Lanteri V, Nucci F, Farronato G, Maspero C. Lymphangioma of the tongue associated with open bite: Case report. *Eur J Paediatr Dent*. 2019;20(4):311–4.
 156. Shah AA, Mahmud K, Shah A V. Generalized Lymphangioma of the Tongue: A Rare Cause of Macroglossia. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019;25(1):49–51.
 157. Nelson BL, Bischoff EL, Nathan A, Ma L. Lymphangioma of the Dorsal Tongue. *Head Neck Pathol [Internet]*. 2019;1–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01108-z>
 158. Hori Y, Ozeki M, Hirose K, Matsuoka K, Matsui T, Kohara M, et al. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases. *Pathol Int [Internet]*. 2020;70(6):323–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12913>

S3- References of the Case Serie Studies included in the Literature Review

1. Robinson F. Lymphangioma of the tongue. *Br J Plast Surg.* 1953;6(1):48–56.
2. Morfit H. Lymphangioma of the Tongue: Treatment and Appraisal of Long-Term Results. *Arch Surg.* 1960;81(5):761–7.
3. Velcek FT, Klotz DH, Hill CH, Ladogana LE, Kottmeier PK. Tongue Lesions in Children. *J Pediatr Surg.* 1979;14(3):238–46.
4. Crockett D, Healy G, McGill T, Friedman E. BENIGN LESIONS OF THE NOSE , ORAL CAVITY , AND OROPHARYNX IN CHILDREN: EXCISION BY CARBON DIOXIDE LASER. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:489–93.
5. Seashore JH, Gardiner LJ, Arlyan S. Management of Giant Cystic Hygromas in Infants. *Am J Surg.* 1985;149(4):459–65.
6. Balakrishnan A, Bailey CM. Lymphangioma of the tongue . A review of pathogenesis , treatment and the use of surface laser photocoagulation. *J Laryngol Otol.* 1991;105(11):924–9.
7. April MM, Rebeiz EE, Friedman EM, Healy GB, Shapshay SM. Therapy for Lymphatic Malformations of the Upper Aerodigestive Tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118(2):205–8.
8. Brennan TD, Miller AS, Chen S-Y. Lymphangiomas of the Oral Cavity: a Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Electron-Microscopic Study. *Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:932–5.
9. Sato M, Tanaka N, Sato T, Amagasa T. Oral and maxillofacial tumours in children : a review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35:92–5.
10. Qin ZP, Xin F, Ren L, Liu JX, Yao SG. Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. *Oral Maxillofac Surg.* 1998;86(2):139–44.
11. Tanaka N, Murata A, Yamaguchi A, Kohama G. Clinical features and management of oral and maxillofacial tumors in children. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1999;88(1):11–5.
12. Hartl D, Roger G, Denoyelle F, Nicollas R, Triglia J, Garabedian E. Extensive Lymphangioma Presenting With Upper Airway Obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(11):1378–82.
13. Honig J, Merten H. Surgical removal of intra- and extraoral cavernous lymphangiomas using intraoperative-assisted intralesional fibrin glue injections. *J Craniofac Surg.* 2000;11(1):42–5.
14. Edwards P, Rahbar R, Ferraro N, Burrows P, Mulliken J. Lymphatic Malformation of the Lingual Base and Oral Floor. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(7):1906–15.
15. Jian X. Surgical Management of Lymphangiomatous or Lymphangiohemangiomatous Macroglossia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:15–9.
16. Azizkhan RG, Rutter MJ, Cotton RT, Lim LHY, Cohen AP, Mason JL. Lymphatic malformations of the tongue base. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1279–84.
17. Grimmer J, Mulliken J, Burrows P, Rahbar R. Radiofrequency Ablation of Microcystic Lymphatic Malformation in the Oral Cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(11):1251–6.
18. Lei Z, Huang X, Sun Z, Zhang W-F, Zhao Y-F. Surgery of lymphatic

- malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:338–44.
19. Leboulanger N, Roger G, Caze A, Enjolras O, Denoyelle F, Garabedian E-N. Utility of radiofrequency ablation for haemorrhagic lingual lymphangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:953–8.
 20. Bai Y, Jia J, Huang X-X, Alsharif MJ, Zhao J-H, Zhao Y-F. Sclerotherapy of Microcystic Lymphatic Malformations in Oral and Facial Regions. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009;67(2):251–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.06.046>
 21. Chen W, Zhang B, Wang J, Ye H, Zhang D, Huang Z. Surgical excision of cervicofacial giant macrocystic lymphatic malformations in infants and children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:833–7.
 22. Glade RS, Buckmiller LM. CO 2 laser resurfacing of intraoral lymphatic malformations: A 10-year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1358–61.
 23. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, et al. Microcystic Lymphatic Malformations of the Tongue: Diagnosis, Classification, and Treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(10):976-983. 2009;135(10):976–83.
 24. Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley BEJ. Multimodality Treatment of Pediatric Lymphatic Malformations of the Head and Neck Using Surgery and Sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(3):270–6.
 25. Bonet-Coloma C, Minguez-Martínez I, Aloy-Prósper A, Rubio-Serrano M, Peñarrocha-Diago MA, Peñarrocha-Diago M. Clinical Characteristics , Treatment , and Evolution in 14 Cases of Pediatric Orofacial Lymphangioma. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011;69(6):e96–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.07.029>
 26. Chen W, Huang Z, Chai Q, Zhang D, Wang Y, Wang H, et al. Percutaneous sclerotherapy of massive macrocystic lymphatic malformations of the face and neck using fibrin glue with OK- 432 and bleomycin. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:572–6.
 27. Kim SW, Kauvanough K, Orbach DB, Alomari AI, Mulliken JB, Rahbar R. Long-term Outcome of Radiofrequency Ablation for Intraoral Microcystic Lymphatic Malformation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(12):1247–50.
 28. Leboulanger N, Garel C, Borde IT, Garabedian E-N, Denoyelle F. Propranolol Therapy for Hemorrhagic Lymphangioma of the Tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(8):813–5.
 29. Yang Y, Sun M, Ma Q, Cheng X, Ao J, Tian L, et al. Bleomycin A5 sclerotherapy for cervicofacial lymphatic malformations. *J Vasc Surg* [Internet]. 2011;53(1):150–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.07.019>
 30. Catalfamo L, Nava C, Lombardo G, Iudicello V, Siniscalchi EN, Saverio DPF. Tongue Lymphangioma in Adult. *J Craniofac Surg.* 2012;23(6):1920–2.
 31. Schoinohoriti OK, Theologie-Iygidakis N, Tzerbos F, Iatrou I. Lymphatic Malformations in Children and Adolescents. *J Craniofac Surg.* 2012;23(6):1744–7.
 32. Berg EE, Sobol SE, Jacobs I. Laryngeal Obstruction by Cervical and Endolaryngeal Lymphatic Malformations in Children: Proposed Staging System and Review of Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;122(9):575–81.

33. Mai HM, Zheng JW, Zhou Q, Yang XJ, Wang YA, Fan XD. Intralesional injection of pingyangmycin is a safe and effective treatment for microcystic lymphatic malformations in the tongue. *Phlebology*. 2013;28:147–52.
34. Bektas-kayhan K, Keskin Y, Kesimli MC, Uluhan M, Ünür M. Lymphangioma of the tongue : report of four cases with dental aspects. *Kulak burun bogaz Ihtis dergis*. 2014;24(3):172–6.
35. Fatima S, Uddin N, Idrees R, Minhas K, Ahmad Z, Ahmad R, et al. Lymphangioma Circumscriptum: Clinicopathological Spectrum of 29 Cases. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2015;25(9):658–61.
36. Lerat J, Mounayer C, Scomparin A, Orsel S, Bessede JP, Aubry K. Head and neck lymphatic malformation and treatment: Clinical study of 23 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]*. 2016;133(6):393–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2016.07.004>
37. Nammour S, Vanheusden A, Namour A, Zeinoun T. Evaluation of a New Method for the Treatment of Invasive, Diffuse, and Unexcisable Lymphangiomas of the Oral Cavity with Defocus CO2 Laser Beam: A 20-Year Follow-Up. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(2):1–6.
38. Wu HW, Wang X, Zheng JW, Zhao HG, Ge J, Zhang L, et al. Treatment of deep-seated facial microcystic lymphatic malformations with intralesional injection of pingyangmycin. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4790.
39. Chen A, Wang T, Huang Y, Liu S. Multistage Sclerotherapy for Extensive Lymphatic Malformations with Airway Involvement in Infant: A Protocol to Prevent Tracheotomy. *J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2017;75(9):1882–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.03.006>
40. Sjogren PP, Arnold RW, Skirko JR, Grimmer JF. Anatomic distribution of cervicofacial lymphatic malformations based on lymph node groups. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]*. 2017;97:72–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.02.030>
41. Kolay SK, Parwani R, Wanjari S, Singhal P. Oral lymphangiomas – clinical and histopathological relations: An immunohistochemically analyzed case series of varied clinical presentations. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22:S108-111.
42. Sindel A, Sayan A, Özgür Ö, Sindel T, Ilankovan V. Percutaneous treatment of orofacial vascular malformations. *Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2018;56(3):206–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.01.013>
43. Pandey V, Tiwari P, Sharma SP, Kumar R, Panigrahi P, Singh OP, et al. Development of a biomarker of efficacy in second-line treatment for lymphangioma of the tongue: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2019;57(10):1137–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.10.303>
44. da Silva LAB, Monroy EAC, Serpa MS, de Souza LB. Oral benign neoplasms: A retrospective study of 790 patients over a 14-year period. *Acta Otorrinolaringol (English Ed [Internet]*. 2019;70(3):158–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2018.04.004>
45. Triana P, Miguel M, Diaz M, Cabrera M, Gutiérrez JCL. Oral Sirolimus : An Option in the Management of Neonates Lymphatic Malformations. *Lymphat Res Biol*. 2019;00(00):1–8.
46. Chen W, Liao J, Zhou B, Chen R, Yuan K, Chen W, et al. Comprehensive treatment of massive macroglossia due to venous and lymphatic malformations. *Int J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2020; Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.01.005>
47. Dalrymple RA, Berry K, Jester I. Formulation of Research Question Stepwise Approach. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2020;25(2):80–4.

Table S4: Clinical diagnosis suggested in the multicenter study (n=241)^a

Clinical diagnoses	Number (%)
Lymphatic malformation/ lymphangioma	63 (26.2)
Hemangioma	30 (12.5)
Papilloma	19 (7.9)
Fibroma	16 (6.7)
Mucocele	16 (6.7)
Pyogenic granuloma	15 (6.3)
Hypertrophy/ hyperplasia	11 (4.6)
Inflammatory fibrous hyperplasia	11 (4.6)
Squamous cell carcinoma	7 (3.0)
Infection	5 (2.1)
Lipoma	5 (2.1)
Vascular lesion ^b	5 (2.1)
Verruca vulgaris	4 (1.7)
Traumatic lesion	3 (1.3)
Nevus	3 (1.3)
Leukoplakia	2 (0.8)
Pleomorphic adenoma	2 (0.8)
Varix	2 (0.8)
Atrophic papilla	1 (0.4)
Blood clot	1 (0.4)
Choristoma	1 (0.4)
Congenital epulid	1 (0.4)
Dermoid cyst	1 (0.4)
Fibrosis	1 (0.4)
Hamartoma ^b	1 (0.4)
Heck disease	1 (0.4)
Kaposi sarcoma	1 (0.4)
Keratocyst	1 (0.4)
Leiomyoma	1 (0.4)
Lingual thyroid	1 (0.4)
Lymphoma	1 (0.4)
Mesenchymal neoplasia ^b	1 (0.4)
Myoblastoma	1 (0.4)
Necrotizing sialometaplasia	1 (0.4)
Nicotinic stomatitis	1 (0.4)
Non-neoplastic proliferative lesion	1 (0.4)
Rhomboidal glossitis	1 (0.4)
Tumor	1 (0.4)
Vascular malformation ^b	1 (0.4)
Vegetative pyostomatitis	1 (0.4)

Note: ^a Some cases received more than one clinical diagnosis; ^b Diagnosis categorized as nonspecific clinical diagnosis.

Appendix S5. SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S5: Differential Diagnosis of Vascular Malformations and Hemangiomas

	Lymphatic malformation	Venous malformation	Arteriovenous malformation	Infantile Hemangioma	Congenital hemangioma
Classification	Slow-flow vascular malformation ^{1,2,3}	Slow-flow vascular malformation ^{1,2,3}	High-flow vascular malformation ^{1,2,3}	Benign tumor ^{1,2,4}	Benign tumor ²
Sex predilection	None ⁵	None ^{4,5}	None ⁵	Female ^{3,4}	None ⁴
Onset	Mostly identified at birth or up to two years of age ⁴	Present at birth and grows over time ^{3,4}	Present at birth and grows over time ⁴	Absent at birth, generally occurs days or weeks after. Grows until the patient is 9-12 months old, thereafter involute ^{3,4,6-8}	Fully developed at birth ^{3,4,6,9}
Spontaneous regression	Rare ³	Rare ^{3,4,6}	No ⁶	Expected ^{3,4,6,8}	Divided in rapidly involuting congenital hemangiomas, partial involuting congenital hemangiomas or non-involuting congenital hemangiomas ³
Main clinical features	Oral cases are generally superficial with granular surface and mucosa-like color ^{1,6}	Usually solitary and ill-defined. Depending on depth, the lesion color can vary from mucosa-like to deep-purple, being generally intense bluish on mucosal sites. Enlarges when patient reclines ^{3-5,7,9}	Infiltrative lesion with reddish to bluish color; commonly bleeds. Superficial lesions can have temperature raise ^{3,4,7}	Generally, are a well delimited bright red macula or plaque. Deep cases are nodular with pale or bluish color. During involution phase, the lesion color turns milky-white or gray. Can be focal, multifocal, segmental or indeterminate ^{2-4,8,9}	Pink to violaceous plaques or exophytic masses with a central depression, scar or ulceration with a pale rim. Often associated with telangiectasias or peripheral veins. Usually presents as an unique asymptomatic lesion ^{4,9}
Main oral site	Dorsum of tongue ¹	Tongue musculature and oral mucosa ³	Cheek ^{3,10,11}	Usually cutaneous ¹²	Cutaneous part of the cheek ⁴

Diascopy	Negative ³ Multiple anechoic cavities separated by hyperechoic septa.	Positive ^{3,4,9,13} Hypoechoic lesion with multiples anechoic sinusoidal spaces and phleboliths can be present. On color flow Doppler no evidence of arterial flow is shown ^{4,13}	Negative. Pulsatile ^{3,4} Mass composed entirely of vascular spaces with aberrant arterial and venous vessels. On color flow Doppler present high vessel density and systolic flow ^{7,13}	Positive ¹⁴ Usually poorly defined solid masses that may show different echogenicity and vascularization depending on their phase. On color flow Doppler shows hypervascularity ^{4,13}	Positive ¹⁴ Diagnosis usually made clinically ⁴
Color-Doppler ultrasound (Image aspect)					
Histology	Dilated lymphatic channels with a single layer of endothelial cell generally filled by an eosinophilic proteinaceous material with lymphocytes and macrophages. Blood can be seen as result of bleeding during surgery ^{4,7}	Mass of irregular veins lined by a single layer of flat endothelial cells. Intraluminal thrombi and phleboliths can be present ^{4,7}	Presence of large and tortuous arteries and veins with thin walls on a fibrous or fibromyxoid background. Foci of mitotically active vascular cells should be present ⁴	On proliferative phase, lobules of hypercellular vascular spaces lined by plump endothelial cells, a layer of pericytes and mitotic figures are present. On involution phase, less dilated vascular channels lined by flattened endothelial cells, thickened basement membrane with scattered apoptotic bodies are predominant. Large number of mast cells are present ^{4,5}	Well circumscribed lesion with coalescents capillary lobules lined by plump epithelium, thin basement membrane and a layer of pericytes ⁴
Immunohistochemical profile	D2-40+, GLUT1 ^{-1,8}	GLUT1 ⁻⁸	GLUT1 ⁻⁸	GLUT1+, CD31+, CD34+ and WT1 ^{+3,4,7,9,15}	GLUT1 ⁻ , CD31+, CD34+ and WT1 ^{+3,4,7,9,15}

REFERENCES

1. Mcnamara KK, Kalmar JR. Erythematous and Vascular Oral Mucosal Lesions : A Clinicopathologic Review of Red Entities. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2019;13(1):4–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-019-01002-8>
2. ISSVA Classification of Vascular Anomalies. ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available from: <https://issva.org/classification>. Accessed 07 Dec. 2020.
3. Buckmiller LM, Richter GT, Suen JY. Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Oral Dis*. 2010;16:405–18.
4. Putra J, Al-Ibraheemi A. Vascular Anomalies of the Head and Neck: A Pediatric Overview. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2021;15(1):59–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01236-x>
5. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):353–70.
6. Azevedo LH, Strefezza C. Hemangioma and lymphangioma. *Lasers Dent Guid Clin Pract*. 2015;248–52.
7. Colletti G, Valassina D, Bertossi D, Melchiorre F, Vercellio G, Brusati R. Contemporary Management of Vascular Malformations. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(3):510–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.08.008>
8. Johann ACBR, Salla JT, Gomez RS, De Aguiar MCF, Gontijo B, Mesquita RA. GLUT-1 in oral benign vascular lesions. *Oral Dis*. 2007;13(1):51–5.
9. Steiner JE, Drolet BA. Classification of Vascular Anomalies: An Update. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(3):225–32.
10. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous Malformations of the Head and Neck: Natural History and Management. Vol. 102, *Plastic & Reconstructive Surgery*. 1998. p. 643–54.
11. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Tae WK, Byoung BL, Hong SB. Treatment for extracranial arteriovenous malformations of the head and neck. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(3):295–300.
12. Wildgruber M, Sadick M, Müller-Wille R, Wohlgemuth WA. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights Imaging* [Internet]. 2019 Dec 13;10(1):30. Available from: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-019-0718-6>
13. Gianfranco G, Eloisa F, Vito C, Raffaele G, Gianluca T, Umberto R. Color-Doppler Ultrasound in the Diagnosis of Oral Vascular Anomalies. *N Am J Med Sci*. 2014;6(1):1–5.
14. da Silva WB, Ribeiro ALR, de Menezes SAF, de Jesus Viana Pinheiro J, de Melo Alves-Junior S. Oral capillary hemangioma: A clinical protocol of diagnosis and treatment in adults. *Oral Maxillofac Surg*. 2014;18(4):431–7.
15. Mandahl N, Mertens F. Soft Tissue Tumors. *Cancer Cytogenetics*. 2010. 675–711 p.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo multicêntrico realizado no Brasil, foram incluídos 208 casos de lesões com diagnóstico histopatológico de MLO, além de 1035 casos levantados a partir de revisão de literatura sobre o tema. O estudo multicêntrico revelou que MLOs são lesões raras em todos os laboratórios de Patologia Oral e Bucomaxilofacial participantes. Os dados extraídos não revelaram diferenças quanto à ocorrência e características clínicas e demográficas dos pacientes dos diferentes centros, demonstrando homogeneidade entre as regiões do país. Quanto à revisão de literatura, a maior parte dos casos foi proveniente de países asiáticos, porém como este é o continente mais populoso do mundo, não é possível concluir que exista preferência por grupo étnico. Além disso, de maneira geral, casos de MLO são subnotificados.

A análise dos dados clínicos e demográficos extraídos do estudo multicêntrico e da revisão de literatura revelaram semelhanças e diferenças entre eles. A distribuição semelhante entre os sexos, localização preferencial em língua e escassez de pacientes com idade ≥ 60 anos foi comum em ambos. Por outro lado, a idade dos pacientes foi menor, o tamanho das lesões e proporção de pacientes sintomáticos foram maiores entre os casos provenientes da revisão de literatura. Tais diferenças podem ser resultantes do fato de que muitos estudos incluídos tinham por objetivo relatar casos incomuns ou investigar diferentes modalidades de tratamento. Foi observado, no estudo multicêntrico e na revisão de literatura, associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre idade dos pacientes (categorizada em ≤ 19 , entre 20 e 59 e ≥ 60 anos) e tamanho da lesão. Neste sentido, lesões maiores foram diagnosticadas e tratadas mais precocemente. Apesar de ser defendido que o diagnóstico de MLO pode ser realizado sem o auxílio do exame histopatológico, o presente estudo revelou que a maioria dos diagnósticos clínicos sugeridos não correspondiam ao histopatológico.

A associação do estudo multicêntrico e da revisão de literatura extrapolam para além da população brasileira, visando auxiliar o reconhecimento de casos de MLO, seu correto manejo e criação de políticas públicas efetivas para a o tratamento destas lesões.

Este estudo multicêntrico conta com a maior casuística de MLO até a presente data, além de ser o primeiro estudo sobre o tema utilizando este delineamento. As limitações do trabalho estão relacionadas com a natureza retrospectiva do estudo, resultando em dados faltantes. Adicionado a isso, não foram incluídos casos com diagnóstico unicamente clínico ou por exames de imagem, podendo ter resultado em subestimação da prevalência da lesão.

REFERÊNCIAS

ALQAHTANI, A. *et al.* 25 Years' Experience With Lymphangiomas in Children. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 34, n. 7, p. 1164–1168, 1999.

BLESINGER, Hannah *et al.* PIK3CA mutations are specifically localized to lymphatic endothelial cells of lymphatic malformations. *PLoS ONE*, 8, v. 13, n. 7, p. 1–18, 2018.

BRAHMBHATT, Akshaar N; SKALSKI, Kamila A; BHATT, Alok A. Vascular lesions of the head and neck : an update on classification and imaging review. *Insights into Imaging*, v. 11, n. 19, 2020.

CHENG, Jeffrey *et al.* National characteristics of lymphatic malformations in children: inpatient estimates and trends in the United States, 2000 – 2009. *J Pediatr Hematol Oncol.*, v. 40, n. 3, p. 221–223, 2018.

COLBERT, Serryth Dominic *et al.* Lymphatic malformations of the head and neck-current concepts in management. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 51, n. 2, p. 98–102, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.12.016>>.

DUBOIS, Josée; THOMAS-CHAUSSÉ, Frédéric; SOULEZ, Gilles. Common (Cystic) Lymphatic Malformations: Current Knowledge and Management. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, v. 22, n. 4, p. 1–14, 2019.

EADY, Elizabeth K. *et al.* Expression of embryonic stem cell markers in microcystic lymphatic malformation. *Lymphatic Research and Biology*, v. 17, n. 5, p. 496–503, 2019.

ELLURU, Ravindhra G.; BALAKRISHNAN, Karthik; PADUA, Horacio M. Lymphatic malformations: Diagnosis and management. *Seminars in Pediatric Surgery*, v. 23, n. 4, p. 178–185, 2014.

FLUCKE, Uta *et al.* Soft Tissue Special Issue : Perivascular and Vascular Tumors of the Head and Neck. *Head and Neck Pathology*, v. 14, n. 1, p. 21–32, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12105-020-01129-z>>.

HOCHMAN, Marcelo; ADAMS, Denise M.; REEVES, Travis D. Current knowledge and management of vascular anomalies, II: Malformations. *Archives of Facial*

Plastic Surgery, v. 13, n. 6, p. 425–433, 2011.

KLOSTERMAN, Tristan; O, Teresa M. The Management of Vascular Malformations of the Airway: Natural History , Investigations , Medical , Surgical. *Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 51, n. 1, p. 213–223, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.013>>.

LIANNE M. DE SERRES, KATHLEEN C. Y. SIE, Mark A. Richardson. Malformations of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 121, p. 577–582, 1995.

MCNAMARA, Kristin K; KALMAR, John R. Erythematous and Vascular Oral Mucosal Lesions : A Clinicopathologic Review of Red Entities. *Head and Neck Pathology*, v. 13, n. 1, p. 4–15, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12105-019-01002-8>>.

NELSON, Brenda L *et al.* Lymphangioma of the Dorsal Tongue. *Head and Neck Pathology*, p. 1–4, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12105-019-01108-z>>.

PERKINS, Jonathan A. *et al.* Clinical and radiographic findings in children with spontaneous lymphatic malformation regression. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, v. 138, n. 6, p. 772–777, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2008.02.016>>.

PERKINS, Jonathan A. *et al.* Lymphatic malformations: Review of current treatment. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, v. 142, n. 6, p. 795–803, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.02.026>>.

PERKINS, Jonathan A. New Frontiers in Our Understanding of Lymphatic Malformations of the Head and Neck: Natural History and Basic Research. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 1 223, v. 51, n. 1, p. 147–158, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.002>>.

QIN, Zhong Ping *et al.* Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. *Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 86, n. 2, p. 139–144, 1998.

RASTOGI, Kanika *et al.* Benign vascular anomalies: A transition from morphological to etiological classification. *Annals of Diagnostic Pathology*, v. 46, 2020.

STEINER, Jack E; DROLET, Beth A. Classification of Vascular Anomalies: An Update. *Seminars in Interventional Radiology*, v. 34, n. 3, p. 225–232, 2017.

SUN, Ravi W. *et al.* Current status, pitfalls and future directions in the diagnosis and therapy of lymphatic malformation. *Journal of Biophotonics*, v. 11, n. 8, p. 1–12, 2018.

TIAN, Ruicheng *et al.* Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases. *Journal of Pediatric Surgery*, ja coloquie, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.12.021>>.

VAN CAUWELAERT, Ph.; GRUWEZ, J A. Experience with Lymphangioma. *Lymphology*, v. 11, p. 43–48, 1978.

WASSEF, Michel *et al.* Vascular anomalies classification: Recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics*, v. 136, n. 1, p. e203–e214, 2015.

WIEGAND, Susanne *et al.* Microcystic Lymphatic Malformations of the Tongue. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, v. 135, n. 10, p. 976, 2009.

WU, June K. *et al.* Aberrant Lymphatic Endothelial Progenitors in Lymphatic Malformation Development. *PLoS ONE*, v. 10, n. 2, p. 1–19, 2015.

ZHANG, Bin; MA, Lin. Updated classification and therapy of vascular malformations in pediatric patients. *Pediatric Investigation*, v. 2, n. 2, p. 119–123, 2018.

ZHOU, Qin *et al.* Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncology*, v. 47, n. 12, p. 1105–1109, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.001>>.

ANEXO A – Classificação de anomalias vasculares pela ISSVA



ISSVA classification for vascular anomalies ©
 (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018)

This classification is intended to evolve as our understanding of the biology and genetics of vascular malformations and tumors continues to grow

Overview table

Vascular anomalies				
Vascular tumors	Vascular malformations			
	Simple	Combined *	of major named vessels	associated with other anomalies
Benign Locally aggressive or borderline Malignant	Capillary malformations Lymphatic malformations Venous malformations Arteriovenous malformations* Arteriovenous fistula*	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM* CLAVM* others	See details	See list

° defined as two or more vascular malformations found in one lesion

* high-flow lesions

A list of causal genes and related vascular anomalies is available in [Appendix 2](#)

The tumor or malformation nature or precise classification of some lesions is still unclear. These lesions appear in a [separate provisional list](#).

ANEXO B– Aprovação do comitê de ética em pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FREQUÊNCIA DE LESÕES ORAIS E MAXILOFACIAIS EM DOIS TIPOS DE SERVIÇO: CLÍNICO E LABORATORIAL

Pesquisador: Ricardo Alves de Mesquita

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 10723019.0.1001.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.313.870

Apresentação do Projeto:

Os estudos epidemiológicos permitem a melhor compreensão acerca da extensão e nível de acometimento das doenças bucais na população, sendo fundamentais para programas de prevenção, além de fornecerem informações que norteiem o clínico sobre o que ele deve esperar acerca da frequência de ocorrência das doenças e suas associações com fatores de risco. Será realizado um estudo retrospectivo, através do qual se analisará informações contidas em prontuários dos arquivos de dois serviços (clínico e laboratorial), do setor de Estomatologia e Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais. Informações contidas em prontuários dos arquivos dos serviços (clínico e laboratorial) dos centros de referência da Universidade de Pernambuco, Universidade Federal de Goiás, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Pelotas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Amazonas, Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade de São Paulo e Universidade Estadual da Paraíba também serão analisadas. Os dados serão obtidos a partir dos prontuários disponíveis da Clínica de Patologia e Estomatologia da FO-UFMG, do serviço de Laboratório de Patologia Bucomaxilofacial da FO-UFMG e também dos serviços clínicos e laboratoriais dos outros centros de referência. Informações com relação ao sexo, idade, e cor da pele de crianças/adolescentes, adultos e idosos serão coletadas. Informações com relação ao tabagismo (sim/não), uso de álcool (sim/não) e uso de próteses

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 81 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4502

E-mail: coesp@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Protocolo: 3.313.870

(sim/não) dos adultos e idosos também serão coletadas. Informações com relação a localização da lesão (lábios, língua, assoalho bucal, gengiva, palato, bochecha, orofaringe, mucosa alveolar, óssea, múltiplas, outras, não apresenta alteração, sem informação) e sintomatologia (sim, não e sem informação) também serão coletadas. As lesões terão seu diagnóstico individual baseado em dois critérios. Neoplasmas benignos e malignos serão classificados de acordo com a classificação da OMS de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar e comparar a frequência de lesões orais e maxilofaciais em crianças/adolescentes, adultos e idosos em dois tipos de serviços de referência em Estomatologia e Patologia Bucal (clínico e laboratorial) na Universidade Federal de Minas Gerais e em outros centros de referência brasileiros: Universidade de Pernambuco, Universidade Federal de Goiás, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal de Pelotas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Amazonas, Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade de São Paulo e Universidade Estadual da Paraíba.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco seria a divulgação de informações (nome e endereço) dos participantes, cujos prontuários vão ser acessados para a coleta de dados provocando constrangimento. No entanto, como descrito no projeto de pesquisa, o anonimato dos participantes será preservado e nenhuma informação pessoal vai ser divulgada.

Benefícios:

Existe uma grande lacuna na literatura científica no que concerne os estudos comparando a frequência de lesões orais e maxilofaciais em serviços clínicos e laboratoriais. Desta forma, este estudo será útil, pois revelará a real frequência destas lesões nos casos de avaliação de dados de origem clínica e dados de origem laboratorial, o que fará com que condições de diagnóstico majoritariamente clínico não sejam subnotificadas ou agravos que obrigatoriamente necessitam de confirmação laboratorial não sejam descritos de forma imprecisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é exequível. E trata-se de um estudo epidemiológico que auxilia na elaboração de hipóteses diagnósticas e de causalidade, e também na obtenção de dados acerca da prevalência e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/ 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4552 E-mail: coep@pqp.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.313.670

Incidência de moléstias, permitindo o clínico estimar a possibilidade de encontrar determinada doença em sua prática

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1306455.pdf, Ficha_Servico_Laboratorial.pdf, Prontuario_Servico_Clinico.pdf, Justificativa_Ausencia_TCLE.pdf, Projeto_Lesoes_Orals_Maxilofaciais.pdf, Parecer_Institucional.pdf, TCUD_UPE.pdf, TCUD_USP.pdf, TCUD_UFSC.pdf, TCUD_UFRJ.pdf, TCUD_UFPEI.pdf, TCUD_UFRGS.pdf, TCUD_UFMG.pdf, TCUD_UFG.pdf, TCUD_UFAM.pdf, TCUD_UEPB.pdf,

Recomendações:

Recomenda-se a APROVAÇÃO do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à diligência do projeto FREQUÊNCIA DE LESÕES ORAIS E MAXILOFACIAIS EM DOIS TIPOS DE SERVIÇO: CLÍNICO E LABORATORIAL do Pesquisador Responsável Prof. Ricardo Alves de Mesquita.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1306455.pdf	22/03/2019 10:27:49		Acelto
Outros	Ficha_Servico_Laboratorial.pdf	21/03/2019 18:47:48	Anael Sa Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	Prontuario_Servico_Clinico.pdf	21/03/2019 18:47:26	Anael Sa Costa Borges de Almeida	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_Ausencia_TCLE.pdf	21/03/2019 18:46:45	Anael Sa Costa Borges de Almeida	Acelto

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@pqz.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.313.870

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Lesoes_Orais_Maxilofaciais.pdf	21/03/2019 18:33:29	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_institucional.pdf	21/03/2019 17:15:47	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_USP.pdf	21/03/2019 17:14:31	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UPE.pdf	21/03/2019 17:14:05	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UFSC.pdf	21/03/2019 17:13:38	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UFRJ.pdf	21/03/2019 17:13:26	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UFRGS.pdf	21/03/2019 17:13:07	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UFPEI.pdf	21/03/2019 17:12:53	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UFMG.pdf	21/03/2019 17:12:38	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UFG.pdf	21/03/2019 17:12:16	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UFAM.pdf	21/03/2019 17:11:39	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Outros	TCUD_UEPB.pdf	21/03/2019 17:11:13	Anael Sá Costa Borges de Almeida	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	21/03/2019 15:59:28	LUCAS GUIMARAES ABREU	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Maio de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B/ 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@ppq.ufmg.br