

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/277012507>

# Linee Guida SISAV (Società Italiana Studio Anomalie Vascolari)

Conference Paper · November 2014

CITATIONS

0

READS

845

20 authors, including:



**Raul Ettore Mattassi**

Istituto Clinico Humanitas IRCCS

73 PUBLICATIONS 872 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Laura Moneghini**

Azienda Ospedaliera San Paolo - Polo Univer...

87 PUBLICATIONS 552 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Iria Neri**

University of Bologna

309 PUBLICATIONS 2,556 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Massimo Vaghi**

a.o. g.salvini

47 PUBLICATIONS 283 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



genetic research in vascular malformations [View project](#)



Skin Tumors [View project](#)

All content following this page was uploaded by [Luigino Santecchia](#) on 24 May 2015.

The user has requested enhancement of the downloaded file.



Presidente: Pietro Dalmonte

## **LINEE GUIDA ANOMALIE VASCOLARI**

A cura del Comitato Scientifico

Presidente: Francesco Stillo

Revisore: Giuseppe Bianchini

Autori:

Baraldini Vittoria, Dalmonte Pietro, El Hachem Maya,  
Mattassi Raul, Stillo Francesco, Vercellio Gianni

Con la Collaborazione di:

Bergui Mauro, Diociaiuti Andrea, Campisi Corradino,  
Gandolfo Carlo, Gelmetti Carlo, Moneghini Laura, Monti Lidia,  
Magri Clara, Neri Iria, Paoloantonio Guglielmo, Patrizi Annalisa,  
Rollo Massimo, Santecchia Luigino, Vaghi Massimo

**Pietro Dalmonte**

Responsabile UOSD Chirurgia Vascolare - Centro Angiomi  
Dipartimento Cardiovascolare  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

**Francesco Stillo**

Responsabile Centro Angiomi  
Casa di Cura Guarnieri, Roma

**Giuseppe Bianchini**

Dirigente Medico I Livello  
Divisione di Chirurgia Vascolare - Centro Angiomi  
IRCCS Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma

**Vittoria Baraldini**

Dirigente Medico I Livello  
Centro Angiomi e Malformazioni Vascolari nell'Infanzia - UOC di Chirurgia Pediatrica  
Ospedale dei Bambini V.Buzzi - Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

**Maya El Hachem**

Responsabile UOC Dermatologia  
Dipartimento Medicina Pediatrica  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Raul Mattassi**

Responsabile UO Chirurgia Vascolare - Centro Angiomi  
Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)

**Gianni Vercellio**

Responsabile Centro Angiomi  
CDI - Centro Diagnostico Italiano, Milano

**Mauro Bergui**

Responsabile UOS Neuroradiologia Interventistica  
Dipartimento Diagnostica per Immagini e Radioterapia  
Ospedale San Giovanni Battista Molinette, Torino

**Andrea Diociaiuti**

Responsabile Alta Specialità Dermatologia Interventistica  
UOC Dermatologia - Dipartimento Medicina Pediatrica  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Corradino Campisi**

Responsabile UOSD Chirurgia dei Linfatici  
Dipartimento di Chirurgia  
Ospedale San Martino, Genova

**Carlo Gandolfo**

Dirigente Medico  
UOC Neuroradiologia  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

**Carlo Gelmetti**

Responsabile UOS Dermatologia Pediatrica  
Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano

**Laura Moneghini**

Dirigente Medico di I livello ad alta specializzazione  
UOC Anatomia Patologica, Citogenetica e Biologia Molecolare  
Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano  
Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano

**Lidia Monti**

Alta Specialità Imaging Apparato Gastrointestinale nativo e trapiantato  
UOC Radiologia - Dipartimento Diagnostica per Immagini  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Clara Magri**

Dirigente Medico  
Centro Angiomi  
CDI - Centro Diagnostico Italiano, Milano

**Iria Neri**

Dirigente Medico  
Dipartimento Testa, collo e organi di senso  
UO Dermatologia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

**Guglielmo Paolantonio**

Dirigente Medico  
UOC Radiologia Interventistica - Dipartimento Chirurgico  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Annalisa Patrizi**

Direttore UOC Dermatologia  
Policlinico S.Orsola Malfighi, Bologna

**Massimo Rollo**

Responsabile UOC Radiologia Interventistica  
Dipartimento Chirurgico  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Luigino Santecchia**

Responsabile Alta Specialità Microchirurgia Ricostruttiva  
UOS Dipartimentale Chirurgia Plastica  
Dipartimento Chirurgico  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Massimo Vaghi**

Dirigente Medico I Livello  
Divisione di Chirurgia Vascolare  
Ospedale di Garbagnate Milanese

# INTRODUZIONE

## OBIETTIVI

Gli obiettivi principali delle presenti linee guida per la gestione diagnostico-terapeutica delle anomalie vascolari sono:

- indicare i criteri di classificazione per un corretto inquadramento nosologico di tali patologie
- suggerire protocolli diagnostici specifici per ottimizzare l'iter degli esami strumentali
- definire le indicazioni e i risultati delle differenti metodiche di trattamento per indirizzare verso la strategia terapeutica più idonea nei vari casi.

## DEFINIZIONE

Le anomalie vascolari costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie dell'apparato circolatorio caratterizzate da alterazioni morfo-strutturali e/o funzionali di varia natura, gravità ed estensione che possono interessare ogni tipo di vaso ematico e/o linfatico, di qualunque calibro o distretto anatomico (1).

Esse rappresentano un problema di grande rilevanza medico-sociale in quanto si tratta di patologie invalidanti che si manifestano in età pediatrica o giovanile con gravi alterazioni funzionali, estetiche e psicologiche.

## ETIOLOGIA

Le anomalie vascolari sono errori nello sviluppo embrionale dei vasi, su base genetica multifattoriale. Nella maggioranza dei casi si tratta di forme sporadiche, che si manifestano in soggetti con anamnesi familiare negativa. Sono note tuttavia forme ereditarie correlate ad alterazioni su base genetica di vari fattori angiogenetici che regolano lo sviluppo dei vasi nel corso dell'embriogenesi. (2,3,4)

## EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza globale delle anomalie vascolari nella popolazione non è nota con esattezza.

L'incidenza dei tumori vascolari è stimata tra il 4% e il 10%. L'incidenza delle malformazioni vascolari è risultata 1,2% in uno studio su 3573 bambini di 3 anni. (5)

## CLASSIFICAZIONE

La classificazione nosologica delle anomalie vascolari è a tutt'oggi fonte di notevoli difficoltà e controversie a causa dell'eterogeneità delle entità clinico-patologiche e della confusione generata dalla terminologia medica del passato.

L'esigenza di parlare un linguaggio scientifico universale ha condotto negli ultimi decenni alla ricerca di una classificazione internazionale che offra al clinico uno strumento semplice e pragmatico nel riconoscimento e nella gestione delle varie anomalie vascolari.

Nel 1996 l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ha approvato una classificazione (Tab. 1) che rappresenta un'evoluzione della precedente classificazione di Mulliken e Glovacki del 1982. Tale classificazione ha il pregio di essere molto semplice e schematica. Essa distingue le anomalie vascolari in 2 gruppi principali che si differenziano radicalmente sul piano anatomo-patologico: i tumori vascolari, che sono patologie neoplastiche, e le malformazioni vascolari propriamente dette, che sono costituite da alterazioni disembrionogenetiche di vari distretti dell'apparato circolatorio. Inoltre le malformazioni vascolari sono distinte, in relazione alle caratteristiche emodinamiche, in due sottotipi principali (ad alto flusso e a basso flusso) ai quali si aggiungono le forme complesse o combinate. (1,6,7)

<b>Tab. 1 Classificazione ISSVA 1996</b>
<b>TUMORI VASCOLARI</b>
Emangiomi infantili
Emangiomi congeniti
Tufted angiomi
Emangioendoteliomi kaposiformi
Emangioendoteliomi spindle-cell
Altri tumori vascolari
<b>MALFORMAZIONI VASCOLARI</b>
<b>MALFORMAZIONI VASCOLARI A BASSO FLUSSO</b>
Malformazioni capillari
Malformazioni venose
Malformazioni linfatiche
<b>MALFORMAZIONI VASCOLARI AD ALTO FLUSSO</b>
Malformazioni arteriose
Malformazioni artero-venose
Fistole artero-venose
<b>MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE O COMBinate</b>

Un'altra classificazione a cui si fa riferimento per l'inquadramento diagnostico delle malformazioni vascolari è la classificazione di Amburgo, modificata da Belov nel 1993 (Tab. 3), che distingue le malformazioni vascolari in due sottotipi principali basandosi sullo stadio embriogenetico in cui il difetto si sviluppa: le forme troncolari, che interessano gli assi vascolari principali, e le forme extra-troncolari, che interessano vasi periferici. (8)

<b>Tab. 3 Classificazione di Amburgo modificata (1993)</b>
<b>MALFORMAZIONI VASCOLARI</b>
<b>Malformazioni prevalentemente arteriose</b>
Troncolari (aplasia, ostruzione, dilatazione)
Extratroncolari (infiltranti, circoscritte)
<b>Malformazioni prevalentemente venose</b>
Troncolari (aplasia, ostruzione, dilatazione)
Extratroncolari (infiltranti, circoscritte)
<b>Malformazioni prevalentemente linfatiche</b>

Tronculari (aplasia, ostruzione, dilatazione)
Extratronculari (infiltranti, circoscritte)
<b>Malformazioni prevalentemente artero-venose</b>
Tronculari (profonde, superficiali)
Extratronculari (infiltranti, circoscritte)
<b>Malformazioni combinate o miste</b>
Arteriose e Venose senza fistole
Emolinfatiche

La nuova classificazione adottata dall'ISSVA nel 2014 (Tab. 4) costituisce un'evoluzione, integrata e dettagliata, di quella del 1996. I tumori vascolari vengono suddivisi in 3 gruppi in relazione al grado di aggressività neoplastica. Le malformazioni vascolari sono distinte in semplici e combinate, elencando queste ultime in maniera dettagliata. Vengono inoltre inserite anche le malformazioni dei vasi maggiori.

Sia per i tumori vascolari che per ciascun gruppo di malformazioni vascolari è stata infine elaborata una classificazione in sottotipi, che sarà presentata separatamente nei rispettivi capitoli di queste linee-guida.

<b>Tab. 4 Classificazione ISSVA (2014)</b>
<b>ANOMALIE VASCOLARI</b>
<b>Tumori vascolari</b>
Benigni
Localmente aggressivi o borderline
Maligni
<b>Malformazioni vascolari semplici</b>
Malformazioni capillari
Malformazioni linfatiche
Malformazioni venose
Malformazioni artero-venose
Fistole artero-venose
<b>Malformazioni vascolari combinate</b>
Malformazioni capillaro-venose
Malformazioni capillaro-linfatiche
Malformazioni linfatico-venose
Malformazioni capillaro-artero-venose

Malformazioni capillaro-linfatico-artero-venose
Altre combinazioni
<b>Malformazioni dei vasi maggiori</b>
<b>Malformazioni vascolari associate ad altre anomalie congenite</b>

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Enjorlas O  
*Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations*  
*J Dermatol.* (1997); 24:701-10.
- 2) Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M, Watkins H, Seidman J, Olsen BR, Warman ML.  
*Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p*  
*Hum Mol Genet.* 1994; 3(9):1583-7.
- 3) Cohen, MM  
*Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas and vascular malformations*  
*Am J Med Genet* 2002; 108:265-82
- 4) Vikkula, M., Boon, LM, Mulliken, JB  
*Molecular genetics of vascular anomalies*  
*Matrix Biol* 2001; 20:327-35
- 5) Tasnadi, G  
*Epidemiology and Etiology of Congenital Vascular Malformations*  
*Seminars in Vascular Surgery* 1993; 6(4):200-3
- 6) Wassef M, Enjorlas O  
*Superficial vascular malformations: classification and histopathology*  
*Ann Pathol.* 1999; 19(3):253-64.
- 7) Mulliken JB, Glowacky J  
*Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics*  
*Plast Reconstr surg* 1982; 69:412-22
- 8) Belov S  
*Anatomopathological classification of congenital vascular defects*  
*Seminars in Vascular Surgery* 1993; 6(4):219-24



## TUMORI VASCOLARI

A cura di: Maya El Hachem (coordinatore), Vittoria Baraldini, Andrea Diociaiuti, Laura Moneghini, Iria Neri, Guglielmo Paoloantonio, Massimo Rollo, Luigino Santecchia

### CLASSIFICAZIONE

La classificazione adottata da parte della "ISSVA - International Society for the Study of Vascular Anomalies", e successivamente aggiornata ed ampliata suddivide i tumori vascolari come indicato nella tabella 1.

<b>Tab.1 Classificazione dei tumori vascolari</b>
Emangioma infantile
Emangiomi congeniti (RICH/NICH)
Tufted angioma (possibile fenomeno di Kasabach-Merritt)
Emangiotelioma Kaposiforme (possibile fenomeno di Kasabach-Merritt)
Emangioendotelioma a cellule fusate
Emangioendotelioma epitelioidi
Altri emangioendoteliomi rari
Angiosarcoma
Tumori vascolari acquisiti di natura dermatologica (es: granuloma piogenico)

### EMANGIOMI INFANTILI

#### *Classificazione*

La classificazione attuale degli emangiomi infantili (EI), li distingue:

- A. sul piano anatomico-clinico in:
  - a. EI superficiali: crescita esofitica in rilievo rispetto al piano cutaneo
  - b. EI profondi: caratterizzati da uno sviluppo prevalentemente tangenziale nello spessore dei tegumenti
  - c. EI misti.
- B. a seconda della distribuzione, in:
  - a. focali
  - b. multifocali
  - c. segmentali
  - d. eruttivi

***Si raccomanda di distinguere il tumore vascolare dalla malformazione vascolare per evitare piani di cura errati (1C).***

***Si raccomanda di distinguere l'emangioma infantile dagli altri tumori vascolari per garantire un approccio terapeutico adeguato e precoce (1C).***

#### *Epidemiologia e Patogenesi*

L'EI è assai frequente con una prevalenza nella popolazione pediatrica del 3-10%.

L'eziopatogenesi, tuttora sconosciuta, sembra essere multifattoriale. Il genere femminile, la razza caucasica e la prematurità sono fattori di rischio così come l'età avanzata della madre, la placenta previa e la pre-eclampsia.

Molti dati suggeriscono una proliferazione clonale di cellule endoteliali che producono una vasculogenesi. I fattori maggiormente indiziati in letteratura sono l'ipossia, l'embolizzazione placentare, le cellule staminali multipotenti, la mutazione somatica.

I mediatori coinvolti nella patogenesi della proliferazione vascolare sono il VEGF, il complesso mTor, le angiopoietine ANG-1 e ANG-2, la E-selectina e il notch pathway.

### *Storia naturale*

L'EI è talvolta presente alla nascita ma più frequentemente compare nelle prime settimane di vita. In alcuni casi viene preceduto da un pallore che rappresenta il precursore della lesione.

Il ciclo di vita dell'EI è suddiviso in tre fasi:

- 1) fase rapida proliferativa (0-1 anno)
- 2) fase involutiva (1-5 anni)
- 3) fase involuta (5-10 anni)

- 1) L'EI raggiunge l'80% del suo volume nella fase iniziale della proliferazione completando quasi sempre l'accrescimento nei primi 5-6 mesi. Solo il 3% degli EI cresce oltre il 9° mese di vita. Le forme superficiali crescono generalmente sino al V mese mentre quelle profonde si manifestano più tardivamente e continuano a crescere più a lungo.
- 2) La fase involutiva è caratterizzata da un rammollimento della lesione e uno scolorimento a partire dall'area centrale con progressiva riduzione del volume e diminuzione della vascolarizzazione della lesione.
- 3) La fase involuta è caratterizzata da regressione completa talvolta con esiti cicatriziali quali, cute lassa, atrofia, teleangectasie e/o tessuto fibroadiposo. Gli EI superficiali presentano maggior rischio di residui cicatriziali rispetto a quelle profonde.

***Si raccomanda di monitorizzare strettamente l'EI quando presenta uno schiarimento nei primi 3 mesi in quanto può essere segno precoce di ulcerazione della lesione piuttosto che di regressione (1B).***

### *Clinica*

El superficiale: si presenta come una tumefazione di colorito rosso o rosso-violaceo, a superficie liscia o lobulata, di consistenza tesa elastica; raramente la base è pedunculata. Le dimensioni sono variabili, da pochi mm sino al coinvolgimento di un'area estesa (intero arto, emitronco, etc.).

El profondo: appare come una tumefazione nodulare elastica, ben definita, ricoperta da cute di colorito normale o bluastrò.

El misto: presenta ambedue le componenti.

Gli EI possono localizzarsi in qualsiasi parte del corpo, con predilezione per la testa ed il collo, in modo particolare al di sopra delle prominenze ossee (zona centro- facciale).

Le lesioni superficiali segmentali possono essere associate ad anomalie sottostanti (ad es. S. PHACES in caso di emangioma esteso del volto oppure PELVIS\*, LUMBAR\*\*, SACRAL\*\*\* in presenza di EI della linea mediana ano-genitale o lombosacrale). La malformazione più grave frequentemente associata a PELVIS/SACRAL/LUMBAR è il lipomielomeningocele.

\* PELVIS: EI perineo, malformazioni genitali esterni, lipomielomeningocele, anomalie viscerali, ano imperforato o skin tag.

\*\* SACRAL: disrafismo spinale, anomalie anogenitali, anomalie cutanee, anomalie renali o urologiche, angioma lombosacrale

\*\*\*LUMBAR: EI della regione inferiore del corpo, anomalie urogenitali, ulcerazione, mielopatia, anomalie dello scheletro, malformazioni anorettali, anomalie arteriose e renali.

In tutti i neonati, anche neurologicamente asintomatici, con EI segmentale, della linea mediana lombosacrale o del perineo, è indicata una valutazione mediante RM midollare e addominopelvica.

## S. PHACES

Questa sindrome è stata descritta da I. Frieden nel 1996 come PHACE, senza S che corrisponde al difetto sternale aggiunto di recente. E' la più frequente rispetto alle altre di EI segmentali associati a disturbi dello sviluppo. Il sesso femminile è maggiormente colpito rispetto a quello maschile (rapporto 9/1). I fattori predisponenti sono il fototipo chiaro, la familiarità per EI, l'età materna avanzata, il piccolo peso alla nascita (<1.500g). Gli EI segmentali sembrano essere conseguenti a sofferenza tissutale di origine intrinseca, ossia difetto vascolare del territorio cutaneo affetto; infatti si manifesta spesso alla nascita con vasta area anemica.

E' un acronimo inglese che indica: P: malformazione della fossa posteriore; H: emangioma; A: anomalie delle arterie, specialmente aorta; C: difetti cardiaci; E: anomalie oculari; S: difetti sternali o del rafe sopraombelicale. Nella maggior parte dei casi questa sindrome si presenta in maniera incompleta, con la costante presenza dell'emangioma segmentale del volto. Il principale distretto cutaneo coinvolto dall'EI è V3 (distribuzione a barba: regione mandibolare, preauricolare, mento, labbro inferiore, collo e talvolta sterno).

## EI VISCERALI

Le localizzazioni viscerali sono rare, ma vanno indagate sistematicamente in caso di emangiomi multipli eruttivi (emangioma tosi miliare), nei bambini di età inferiore a 6 mesi con oltre 5 emangiomi nodulari, in coloro con epatomegalia, con segni di cardiopatia congestizia o con EI segmentale. In pratica è indicata una ecografia epatica, indagine non invasiva, essendo l'organo maggiormente coinvolto. Gli emangiomi epatici possono essere focali, multifocali o diffusi.

## Diagnosi

La diagnosi degli EI è generalmente clinica. Alcune localizzazioni richiedono un approccio multispecialistico. In particolare, è necessario coinvolgere l'oculista per gli emangiomi periorbitari e l'otorinolaringoiatra per quelli laringei e della regione auricolare. Il cardiologo va coinvolto per la ricerca delle anomalie cardiache associate alle forme segmentali e in caso di emangiomi epatici con rischio di scompenso cardiaco. Il neurochirurgo è indispensabile per la valutazione delle anomalie cerebrali associate alla sindrome PHACE.

In rari casi, specialmente per lesioni profonde, potrebbe essere necessaria una conferma istologica (Tab. 2). La diagnostica istologica dei tumori vascolari richiede:

- Correlazione clinico-patologica
- L'impiego di markers immunoistochimici per supportare le ipotesi diagnostiche istologiche
- La conoscenza della diagnostica differenziale

Tab. 2 Diagnosi istologica tumori vascolari		
	Diagnosi istologica	Immunoistochimica
Emangiomi infantili	Lesioni ben circoscritte, ad arrangiamento lobulato con cellule endoteliali prive di atipie anche se rigonfie e mitoticamente attive nella fase proliferativa	GLUT-1 positivo CD31 e WT-1 positivi
RICH	Piccoli capillari con endoteli prominenti nel lume e sottile membrana basale. Gli aspetti involutivi consistono nell'ispessimento delle membrane basali capillari, fibrosi, focolai di flogosi cronica, calcificazioni distrofiche, trombosi e depositi di emosiderina	GLUT-1 negativo

NICH	Ampi lobuli a margini netti, costituiti da capillari con endoteli a volte prominenti nel lume e membrana basale sottile, ispessita a tratti. Circondano i lobuli spazi inter-lobulari fibrosi con vasi drenanti, ampi, a volte a parete muscolare ispessita, con aspetti morfologici che possono simulare le malformazioni artero-venose e le fistole artero-venose	GLUT-1 negativo
PICH	Aspetti istologici indistinguibili dal NICH	
EK	Pattern di crescita infiltrativo, con bande fibrose tra le quali si alternano aspetti simili agli emangiomi e al sarcoma di Kaposi con cellule endoteliali prive di atipie, con vacuolizzazione citoplasmatica e minima attività mitotica. Nei capillari possono essere presenti microtrombi	
TA	Presenza di noduli multipli a sede dermica ed ipodermica con aspetto a “palle di cannone” (cannonball appearance), il cui epicentro è rappresentato da un vaso principale da cui si dispongono capillari con lumi tondeggianti o a fessura in un derma sclerotico. Discreta componente pericitaria	Oltre alle cellule endoteliali, positive ai marcatori immunocitochimici ematici e linfatici (CD31, CD34 e D2-40); discreta componente pericitaria, positiva all’actina muscolo liscia.

La diagnosi strumentale dei tumori vascolari è sintetizzata nella tabella 3 e nella flow chart allegata in fondo al presente capitolo.

<b>Tab. 3 Diagnosi radiologica dei tumori vascolari</b>		
<b>Tumori Vascolari</b>	<b>Eco-color-Doppler</b>	<b>Risonanza Magnetica (RM)</b>
Emangioma Infantile	<p>- FASE PROLIFERATIVA: Formazione di aspetto parenchimatoso, ipoecogena con intensa vascolarizzazione ad elevate velocità di flusso e basse resistenze (RI: 0.3-0.5)</p> <p>FASE INVOLUTIVA: Formazione iperecogena di aspetto fibro-adiposo, con scarsa vascolarizzazione</p>	<p>- iso-ipointensità in T1</p> <p>- iperintensità in T2</p> <p>- “flow void” in T2 (peduncoli arteriosi)</p> <p>- enhancement dopo mezzo di contrasto</p> <p>- assenza di edema perilesionale</p> <p>- contenuto fibroadiposo nelle fasi involutive</p>
Emangioma Congenito_RICH/NICH	Formazioni disomogenee, ipo-iperecogene, con intensa vascolarizzazione a basse resistenze (RI: 0.3-0.5)	<p>- iso-ipointensità in T1</p> <p>- iperintensità in T2</p> <p>- interessamento della cute</p> <p>- enhancement dopo mdc</p>
Emangioendotelioma	Formazione solida a margini	Disomogenea iso-ipointensità

Kaposiforme	mal definiti con interessamento cutaneo ed estensione ai tessuti molli superficiali e profondi, ecostruttura disomogenea, caratteristiche infiltrative, Intensa vascolarizzazione con RI variabili (RI: 0.5-0.7), grossolani peduncoli profondi	T1/iperintensità T2 Diffuso e disomogeneo enhancement dopo mdc Aspetto infiltrativo in profondità
Angiosarcoma	Tessuto solido a contorni irregolari e margini sfumati Ecostruttura diffusamente disomogenea, prevalentemente ipoecogenea, Vascolarizzazione intralesionale con resistenze non basse (RI: 0.7-1)	Disomogenea iso-ipointensità T1/iperintensità T2 Aspetto infiltrativo Disomogeneo enhancement dopo mdc

Nel neonato con EI > 5cm di diametro localizzato sul volto a distribuzione segmentale, bisogna indagare una possibile sindrome PHACE effettuando una RMN cerebrale, un ecocardiogramma, una visita oculistica in caso di coinvolgimento V1 e V4 e una visita ORL in caso di coinvolgimento del segmento V3. In particolare devono essere ricercate anomalie della fossa cranica posteriore, dei grossi vasi, e delle grosse arterie per anomalie dell'arco aortico.

***In presenza di EI, anche di piccole dimensioni, della zona della barba (regione trigeminale V3 e superficie anteriore del collo) con stridore è raccomandato indagare un coinvolgimento subglottico per avviare un trattamento precoce (1A).***

***Gli EI a rischio per la vita del paziente (EI subglottico, insufficienza cardiaca negli EI molto estesi), danni funzionali (labbro, perioculari e ghiandola mammaria) o danni estetici permanenti (EI della punta del naso, del filtro, del labbro o orecchio) richiedono monitoraggio molto stretto per avviare un trattamento precoce e prevenire complicanze gravi (1A).***

In casi selezionati, la RM permette di esplorare l'estensione della formazione (orbita e collo), la correlazione con le strutture adiacenti e l'eventuale associazione con difetti dello sviluppo (sindromi PHACE, PELVIS, etc.).

L'ecocardiogramma è indicato come screening di pazienti affetti da emangiomi larghi segmentali del volto, collo e tronco per indagare la presenza di eventuali anomalie cardiache. La stessa indagine è richiesta in bambini con emangiomi epatici e shunt artero-venosi. Inoltre uno screening della funzionalità epatica, della coagulazione è indicato in tutti i pazienti con emangiomi multifocali. TSH, T3 e T4 vanno eseguiti nei bambini con emangiomi epatici diffusi o multifocali.

***Nella maggior parte degli EI, l'anamnesi e l'esame obiettivo accurati consentono la definizione diagnostica, in alcuni casi è di ausilio l'ecocolordoppler mentre in rare condizioni occorre eseguire un prelievo bioptico o escissionale (1C).***

*Diagnosi differenziale*

La diagnosi differenziale si pone clinicamente con numerose patologie (tab. 4).

<b>Tab. 4 Diagnosi differenziale degli EI</b>
<b>ANOMALIE VASCOLARI</b>
Emangioma congenito (RICH / NICH)
Emangioendotelioma Kaposiforme
Tufted angioma
Malformazioni vascolari, soprattutto capillari (per gli EI estesi)
Amartoma eccrino angiomatoso
Granuloma piogenico
Malformazione glomo venosa
<b>PATOLOGIE NON VASCOLARI</b>
Cisti dermoide
Encefalocele / meningocele
Leucemia (Blueberry Muffin baby)
Miofibroma
Ematoma
Pilomatricoma, xantogranuloma giovanile, reticoloistiocitoma solitario, nevo di Spitz, Lipoma sacrale, Neuroblastoma, lipoblastoma, dermatofibrosarcoma protuberans, teratoma.

#### *Trattamento*

Il trattamento degli EI è necessario solo in circa il 10-15% dei casi. Le opzioni terapeutiche sono numerose: terapia medica (Tab. 5), terapia chirurgica, trattamento laser, scleroterapia o trattamento multimodale. Queste diverse modalità possono embricarsi fra loro al fine di bloccare la fase proliferativa, accelerare l'involutione spontanea delle lesioni e correggere precocemente gli esiti post-involutivi.

Le indicazioni al trattamento sono:

- A. gli EI life-threatening (scompenso cardiaco ad alta portata o ostruzione/compressione delle vie respiratorie)
- B. gli EI con limitazione funzionale (vista, nutrizione, udito e manualità)
- C. gli EI con ulcerazione che non rispondono ai trattamenti topici
- D. gli EI a rischio di inestetismo rilevante permanente

***L'indicazione al trattamento è limitata agli EI a rischio di vita, a rischio di danno funzionale, di danno estetico rilevante e/o permanente e agli EI ulcerati (1B)***

<b>Tab.5 Terapie mediche</b>	
Sistemica	Propranololo Cortisone Vincristina Interferone
Topica	Propranololo Timololo
Intralesionale	Cortisonico

#### Propranololo

***Il propranololo è il farmaco di 1 scelta per il trattamento degli EI (Raccomandazione 1A).***

Il propranololo è un antagonista beta adrenergico non selettivo. Sembra agire attraverso un'azione vasocostrittrice, un'azione di inibizione del VEGF ed un effetto a lungo termine dovuto all'induzione di apoptosi cellulare.

#### *Controindicazioni*

Le controindicazioni al propranololo sono l'asma, l'ipotensione, una malattia vascolare periferica, alcune patologie cardiache (blocco A/V di II e III°, SSS, lo shock cardiogeno, la bradicardia, l'insufficienza cardiaca, e l'angina di Prinzmetal) ed il feocromocitoma.

***E' raccomandata un'opportuna educazione terapeutica dei genitori per la somministrazione del farmaco e per la sorveglianza di possibili effetti collaterali (1B). (Tab. 6)***

#### *Timing, dose e follow up del trattamento*

- ***Una valutazione cardiologica e ECG vanno eseguite per nulla osta al trattamento (1C).***
- ***Il trattamento, qualora indicato, deve essere avviato il prima possibile (1B).***
- ***Il trattamento deve essere iniziato solo in ambiente esperto ed equipaggiato alla gestione di eventuali effetti collaterali in particolari cardiovascolari (1C).***
- ***La terapia deve essere iniziata in regime di degenza ordinaria nei bambini ad alto rischio: di età corretta inferiore a 2 mesi, peso inferiore ai 2Kg, comorbidità cardiovascolare o respiratoria o del metabolismo glicidico, inadeguato supporto sociale. In tutti gli altri casi può essere iniziato in regime di DH con monitoraggio per 2 ore dei parametri vitali (PA, FC) e della glicemia a digiuno (1B).***
- ***La dose del farmaco è di 1-3 mg/Kg/die suddivise in 2 o 3 somministrazioni (1A).***
- La dose 3mg/Kg/die deve essere preceduta comunque da un periodo di trattamento alla dose di 1 o 2mg e potrà essere aumentata nei casi gravi (laringeo, palpebra superiore) o in caso di scarsa risposta dopo il primo mese di terapia.
- ***Nei bambini ad alto rischio iniziare con 1 mg/Kg/die da aumentare dopo 4-7 giorni, se ben tollerato, a 2 o a 3mg/Kg/die (1B).***
- ***E' raccomandato un monitoraggio mensile dal centro di cura per la sorveglianza di eventuali effetti collaterali con valutazione clinica e documentazione fotografica, controllo del peso, misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (1B).***
- ***E' raccomandato chiedere ad ogni visita di controllo eventuali sintomi respiratori quali la tosse, sibili, stridore (1B).***
- ***E' raccomandato controllo della glicemia in caso di insorgenza di sudorazione anomala, irritabilità, malessere (1B).***
- ***Il riscontro di malessere con vomito e diarrea o inappetenza deve indurre alla sospensione transitoria del trattamento (1B).***
- ***Un controllo ECG e valutazione cardiologica sono richieste in caso di frequenza <70bpm (<80 in neonati) o in caso di auscultazione o storia di aritmia/cardiopatia o di storia materna di connettivopatia (1C).***
- ***In caso di procedure diagnostico/terapeutiche che richiedono il digiuno è indicata una somministrazione di glicosata per via e.v onde evitare di sospendere la terapia (1C).***
- ***Il propranololo non richiede modifica nel calendario vaccinale (1C).***
- ***Il trattamento deve durare sino al compimento di un anno di età onde prevenire recidive. Tuttavia, in caso di recidiva è possibile effettuare un nuovo ciclo di terapia (1C).***
- ***La sospensione del trattamento non deve essere graduale (1C).***

<b>Tab. 6 Effetti collaterali più importanti del propranololo</b>
Bradycardia
Ipotensione
Vasocostrizione
Ipoglicemia (clinicamente è il più rilevante ed è più frequente nei bambini di età inferiore a 3 mesi e nei prematuri)
Broncospasmo
gastrointestinali: diarrea, vomito e costipazione
SNC: disturbi del sonno, irritabilità, agitazione (più frequenti e ancora a patogenesi sconosciuta)
Cutanei: rash, eritema ed orticaria

L'utilizzo del propranololo nella S. PHACES è dibattuto per il rischio di ischemie cerebrali. Tuttavia sono riportati nella letteratura casi trattati senza alcuna complicanza. Uno studio ha analizzato la perfusione cerebrale di bambini con PHACES trattati con propranololo mediante la tecnica SPECT (single photon emission computed tomography) prima e dopo il trattamento. Non si è evidenziata nessuna area di ridotta perfusione. Pertanto sembrerebbe che il propranololo non aumenta il rischio di ischemia cerebrale.

#### Corticosteroidi

I cortisonici (prednisone o un suo equivalente) ad alte dosi arrestano la fase proliferativa dell'EI e solo raramente inducono la regressione. Il cortisone sopprime il VEGF-A nelle cellule staminali dell'emangioma inibendo la vasculogenesi.

***I corticosteroidi costituiscono attualmente la terapia di II scelta quando il propranololo è controindicato o causa effetti collaterali (1B).***

***L'efficacia, la tollerabilità e la riduzione al ricorso alla chirurgia al termine della terapia sono minori rispetto al propranololo (1B).***

***Il dosaggio è di 2-3mg/Kg/die in monosomministrazione al mattino per un ciclo di circa 1-2 mesi (1B).***

La percentuale di risposta è di circa 35-85%. Segnalate recidive nel 15-37% dei casi. Gli effetti collaterali sono quelle note del cortisone sistemico ad alte dosi. Il ritardo di crescita è molto frequente quando la terapia è iniziata prima dei 3 mesi di vita o continuata oltre ai 6 mesi. L'impiego nei prematuri sembra causare una ridotta crescita dell'encefalo.

La qualità di vita dei bambini trattati con cortisone sistemico e loro famiglie è maggiormente compromessa rispetto a coloro trattati con il propranololo.

#### Vincristina

E' un derivato dagli alcaloidi della Vinca ed inibisce la mitosi e l'angiogenesi.

***L'impiego di Vincristina è indicato nei negl EI life-threatening resistenti al propranololo e al cortisone, o quando questi due farmaci presentano controindicazioni o effetti collaterali (1B).***

***La dose usuale è di 0.05mg/Kg nei pazienti di peso inferiore ai 10Kg e 0,75-1,5mg/m2 in quelli di peso superiore ai 10Kg somministrata per via endovenosa settimanalmente per 3-4 dosi (1B).***

***La via di somministrazione deve prevedere un accesso centrale dal momento che il farmaco è un vescicante (1B).***



Gli effetti collaterali sono: neurotossicità, irritabilità, diminuzione dei riflessi profondi, costipazione, dolore addominale, ileo paralitico, paralisi dei nervi cranici, dolore osseo, alopecia, mielosoppressione. La nefrotossicità non è marcata nei bambini.

***Il trattamento deve essere gestito congiuntamente ad un onco-ematologo pediatra che sorvegli la tossicità neurologica ed ematologica (1B).***

#### Interferon alfa

Il meccanismo è l'inibizione dell'angiogenesi, della migrazione delle cellule endoteliali e del BFGF. E' stata descritta una risposta del 90% nei casi resistenti allo steroide anche se con tempi più lunghi di risposta.

***L'interferon alfa va considerato come ultima possibilità terapeutica nei casi life-threatening a causa dei seri effetti neurologici (1B).***

***Ladose è di 1M UI/m2 aumentato sino a 3 M nel corso del primo mese con una durata della somministrazione da 2 a 12 mesi (1B).***

In uno studio di Barlow et al. più del 20% dei pazienti trattati svilupperebbe paraplegia spastica a causa del ritardo indotto nella mielinizzazione delle fibre nervose. Altri effetti collaterali meno rilevanti sono l'aumento delle transaminasi, la neutropenia ed una sindrome simil-influenzale.

#### Terapie topiche

***Le terapie topiche sono consigliabili solo per gli emangiomi superficiali e non complicati (1C).***

Quelle che sono state impiegate ad oggi sono:

- timololo
- propranololo
- steroide potente
- imiquimod

Il timololo (betabloccante non selettivo approvato per il trattamento del glaucoma) e il propranololo topico sono stati impiegati 2vv/die per 3-6 mesi nella fase proliferativa degli emangiomi superficiali non ulcerati con efficacia nel 90% dei casi.

***Il timololo/propranololo topico costituiscono la terapia topica di 1 scelta negli emangiomi superficiali non complicati (1B).***

***I betabloccanti topici sembrano essere assorbiti per via percutanea, servono quindi ulteriori trials randomizzati per stabilirne precisamente l'efficacia e la sicurezza (1B).***

Possibili effetti collaterali in particolare nei prematuri.

In casi molto selezionati, si potrebbe ricorrere a terapia steroidea intralesionale.

#### Trattamento laser dei tumori vascolari

La laserterapia può essere impiegata con lunghezze d'onda e modalità diversificate. Il Dye Laser pulsato con emissione di impulsi a lunghezza d'onda 585-595 nm è ritenuto fin dagli anni '90 il laser ottimale per il trattamento degli emangiomi.

***Le indicazioni alla laserterapia comprendono:***

- ***emangiomi infantili nella fase prodromica (IIaC)***
- ***emangiomi molto superficiali limitati allo spessore del derma (1C)***

- **emangiomi ulcerati (1C)**
- **teleangectasie residue post-involuzione (1A).**

***Il laser Neodymium:YAG (lunghezza d'onda 1064 nm) con metodica transdermica o intralesionale, in alternativa il laser a Diodi devono essere impiegati per le lesioni profonde (1C).***

Di più recente introduzione è la metodica sequenziale che prevede un doppio impulso Dye-Nd:YAG erogato dallo stesso dispositivo. La metodica sequenziale è efficace anche per il trattamento delle teleangectasie residue.

Il laser Nd:YAG con una modalità che prevede l'impiego di una fibra nuda da 600 micron viene comunemente impiegato per il trattamento degli emangiomi localizzati alla mucosa del cavo orale e della regione epiglottica.

Il laser CO2 frazionato, impiegato da diversi autori per il trattamento di alcuni esiti cutanei distrofici post-involutivi, si è dimostrato efficace.

#### *Complicanze del trattamento laser*

Possono essere transitorie o talvolta permanente, specialmente se eseguito da personale inesperto. Sono possibili: ulcerazione, discromie, atrofia. L'iperpigmentazione è particolarmente frequente nei soggetti a foto-tipo più scuro, come ad esempio nella popolazione sudamericana e asiatica. L'impiego di impulsi di durata maggiore (10 millisec vs 0.5 millisec) riduce il rischio di tali complicanze.

In casi eccezionali, secondo alcuni esperti, la scleroterapia iniettiva con Polidocanolo 0.5-1% o Sodio Tetradecil Solfato 0.5-1% rappresenta un trattamento complementare per le teleangectasie capillari e le vene ectasiche di drenaggio residue dopo l'involuzione delle lesioni angiomatose.

***Il trattamento di fotocoagulazione Laser degli emangiomi con lunghezze d'onda diversificate è indicato nell'ambito di un trattamento multimodale per: i. gli emangiomi ulcerati; ii. gli emangiomi profondi del volto o a estensione segmentaria; iii. gli emangiomi delle mucose al cavo orale e alle vie aeree superiori; iv. le teleangectasie residue e gli esiti cutanei distrofici post-involutivi (1C).***

#### Trattamento chirurgico

##### *Indicazioni:*

Le indicazioni al trattamento chirurgico dei tumori vascolari sono sovrapponibili a quelle del trattamento medico (potenziale rischio di vita, danno funzionale, danno estetico permanente o ulcera).

La chirurgia costituisce la prima linea di trattamento, in associazione o senza al trattamento laser quando:

- la terapia medica è controindicata
- la terapia medica fallisce
- la terapia medica causa una efficacia parziale e lenta, in particolare quando l'EI è localizzato in sedi nobili (volto e regioni periorificali)
- residuo tessuto eccedente o fibroadiposo dopo l'involuzione

La chirurgia non è indicata negli emangiomi superficiali ed estesi perché l'esito cicatriziale sarebbe peggiore di quello post involuzione spontanea.

La chirurgia comporta rischi rari (per lo più correlati all'anestesia generale), con cicatrici permanenti.

Le cicatrici devono essere posizionate, qualora tecnicamente possibile, sulle linee naturali di tensione della cute o in zone anatomicamente nascoste.

***La terapia chirurgica degli EI nel primo anno di vita costituisce il trattamento di seconda scelta, oppure è sequenziale al trattamento farmacologico (1C).***

#### *Timing Chirurgico*

1. Nella fase proliferativa, la lesione è riccamente vascolarizzata e comporta un difficile controllo dell'emostasi.
2. Nella Fase Involutiva, l'approccio chirurgico è meno rischioso, ma è opportuno considerare l'entità della vascolarizzazione.
3. Nella fase involuta, l'emangioma presenta un flusso ematico ridotto o assente. Spesso la cute residua è ridondante, discromica, traslucida ed anelastica ricordando un sacco vuoto. L'asportazione in questa fase è relativamente agevole in quanto il tumore è composto da tessuto fibroadiposo.

***E' consigliabile un trattamento chirurgico degli EI nella fase involuta o nella fase di involuzione (1C).***

La chirurgia deve essere precoce:

- a) nelle lesioni angiomatose esofitiche peduncolate
- b) nei casi in cui la cicatrice chirurgica prevista è migliore del risultato atteso dopo la regressione spontanea (cuoio capelluto, orbito-palpebrale)
- c) nell'emangioma della punta del naso (Cyrano) per il rischio di riassorbimento delle cartilagini alari, necrosi cutanea e sovrainfezione
- d) negli emangiomi con sanguinamento a stillicidio o con ulcere croniche che non rispondono a terapia medica o laser.

***Il trattamento chirurgico deve essere eseguito prima dell'età scolare, prevenendo eventuali risvolti psicologici legati all'immagine distorta dello schema corporeo, particolarmente nel caso degli emangiomi facciali (1C).***

I rischi operatori sono:

- a) sanguinamento ingestibile
- b) lesione di strutture nobili (es. nervo facciale)
- c) asimmetrie o deformità residue che potenzialmente si aggraveranno con l'accrescimento

#### **EMANGIOMI CONGENITI**

Si tratta di emangiomi completamente sviluppati alla nascita, di solito singoli. Si differenziano dagli EI classici per l'assenza della fase proliferativa e per la negatività al GLUT-1 all'istochimica. Si riconoscono due varietà: rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) e non involuting congenital hemangioma (NICH). Di recente è stata individuata una terza varietà: "partially involuting congenital hemangioma" (PICH).

Rappresentano circa il 3% degli emangiomi e sono quindi tumori vascolari rari.

### *Epidemiologia e patogenesi*

Non vi è predilezione di sesso sebbene di recente nel NICH sia stata riportata una predilezione per il sesso femminile. La patogenesi non è nota.

### **EMANGIOMA CONGENITO RAPIDAMENTE INVOLUTIVO (RICH)**

#### *Storia naturale*

Il RICH appare già sviluppato alla nascita e inizia rapidamente la sua involuzione. La regressione si completa spontaneamente in genere nei primi 6-18 mesi di vita lasciando talvolta una cute ridondante simile alla cutis laxa e teleangectasie.

In rari casi la fase involutiva si arresta e assume un aspetto simile al NICH configurando un PICH che tende a persistere imm modificata nel tempo.

#### *Clinica*

Clinicamente si distinguono 3 varianti morfologiche di RICH: I) lesione vascolare rilevata di colore rosso-purpurico, con grossolane teleangectasie sulla superficie; II) placca poco rilevata di colore rosso-violaceo e teleangectasie; III) tumefazione vascolare rilevata di colore grigiastro con fini teleangectasie circondata da un alone pallido. Sedi elettive sono gli arti, specie in prossimità di un'articolazione, la testa ed il collo. Possibili complicanze sono l'emorragia, la trombocitopenia transitoria e autorisolutiva e l'ulcerazione che compare solitamente al centro della lesione e all'inizio della fase di involuzione.

Necessario il follow-up nella fase di regressione con controlli clinici periodici e di laboratorio (piastrine, D-dimero, fibrinogeno e prodotti di degradazione del fibrinogeno).

#### *Diagnosi*

La diagnosi è essenzialmente clinica. Si pone in diagnosi differenziale con il fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, emangioendotelioma Kaposiforme e tufted angioma. In alcuni casi è necessario ricorrere ad indagini strumentali e/o istologiche (tabella 2, 3).

### **EMANGIOMA CONGENITO NON INVOLUTIVO (NICH)**

#### *Clinica*

Il NICH è già presente alla nascita con una lesione calda, piana nel 30% dei casi, nodulare o in placca nel 70% dei casi, di colore variabile dal rosso al bianco-blauastro circondata da alone periferico biancastro. La superficie spesso è solcata da teleangectasie grossolane e con vene ectasiche evidenti in periferia. Sedi elettive sono il tronco e gli arti inferiori; meno frequente l'interessamento della testa e del collo. Il decorso è caratterizzato da una crescita proporzionale all'accrescimento fisiologico e alla pubertà. Le vene periferiche possono divenire più evidenti. In alcuni casi viene riferito dolore.

In alcuni casi è necessario ricorrere ad indagini strumentali e/o istologiche (tabella 2, 3).

### **EMANGIOMA CONGENITO PARZIALMENTE INVOLUTIVO (PICH)**

Descritto recentemente, si manifesta con aspetto clinico e radiologico tipico del RICH, ad involuzione rapida nel primo anno di vita e più lenta negli ulteriori 2-3 anni. Tuttavia esso non regredisce completamente e assume caratteristiche NICH-like.

***Si raccomanda di definire correttamente la diagnosi del tipo di emangioma congenito in modo da garantire un corretto e precoce approccio terapeutico (1C).***

### *Terapia degli emangiomi congeniti*

Il RICH, generalmente, non richiede nessun trattamento, per la possibile rapida involuzione. Il trattamento è necessario per il residuo del RICH, PICH e NICH. La terapia è l'embolizzazione e/o chirurgica; è indicata nella prima infanzia, prima dell'inizio della consapevolezza corporea, o in età adolescenziale quando il bambino lo deciderà autonomamente. In caso di atrofia eccessiva, si può ricorrere ad innesti autologhi (grasso, derma) o derma acellulare. Le telangectasie residue possono essere gestite con il Dye-Laser pulsato

### **EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME (EEK)**

L'EEK (detto anche emangioendotelioma Kaposi-like, emangioendotelioma, emangioma Kaposi-like ed emangioma con aspetti simili al Kaposi) è un raro tumore vascolare che si può evidenziare con una aggressiva progressione locale e sintomi sistemici fra i quali il più comune e grave è rappresentato dal fenomeno di Kasabach-Merritt (FKM).

### *Epidemiologia e patogenesi*

L'EEK non mostra predilezione di sesso o razza. Interessa soprattutto il neonato ed il lattante. Non sono riportati studi epidemiologici di incidenza e prevalenza. In percentuale variabile sino al 30% secondo le casistiche l'EEK può condurre all'exitus.

### *Storia naturale*

Solitamente l'EEK compare nella prima infanzia o nel primo anno di vita, raramente è già presente alla nascita. Eccezionali i casi ad esordio nell'età adulta. I tumori di maggiori dimensioni presentano un aumentato rischio di associazione con il fenomeno di Kasabach-Merritt.

Il fenomeno di KM, riportato in circa la metà dei casi, è caratterizzato da coagulopatia da consumo per intrappolamento delle piastrine nel tumore e talvolta porta all'exitus. Può regredire nei primi 2 anni di vita. L'EEK è una neoplasia vascolare a basso grado di malignità, localmente aggressiva per la tendenza ad infiltrare i tessuti circostanti ma con un basso potenziale metastatico, soprattutto ai linfonodi regionali. Le metastasi a distanza sono eccezionali. Questo tumore esprime, oltre ai comuni marcatori ematici, anche marcatori linfatici, come la podoplanina.

Il 10-30% dei casi giunge a morte per complicanze legate al tumore o al fenomeno di KM.

### *Clinica*

Si distinguono forme cutanee e forme extracutanee che interessano soprattutto il collo, il mediastino, il timo e la regione retroperitoneale.

Solitamente la forma cutanea si presenta come una tumefazione vascolare rosso-bluastro, superficiale o profonda, di dimensioni variabili da pochi cm sino a coinvolgere un intero arto, dura e non comprimibile al tatto. La lesione può interessare cute e sottocute sino alla fascia, al muscolo e talora all'osso. Sedi di elezione sono il tronco e le estremità, più raramente testa e collo. I tumori piccoli (< 5 cm) sembrano avere prognosi migliore per il basso rischio di complicanze, quale il FKM. In tutti i casi si deve eseguire un controllo di piastrine, PT, PTT, D-dimero, fibrinogeno.

### *Diagnosi*

La diagnosi può essere sospettata clinicamente e supportata dall'ecocolordoppler, dalla RM ma necessita di conferma istologica (vedi tabella 2 e 3); una biopsia dovrebbe essere effettuata in tutti i casi di lesione di sospetta natura vascolare caratterizzata da una rapida crescita oltre l'età normale della proliferazione di un EI.

***Nel sospetto di FKM si devono eseguire conta piastrine, dosaggio del D-dimero e del fibrinogeno. La trombocitopenia può essere severa con valori  $<50 \times 10^9/\text{mL}$  (1C).***

#### *Terapia*

Il trattamento dell'EEK piccolo non complicato dal FKM è controverso. Alcuni suggeriscono il semplice follow-up. Tuttavia si deve valutare il rischio di sequele, atrofia dei tessuti, contratture articolari o fibrosi muscolare.

*La terapia chirurgica* radicale quando possibile è il gold standard. In molti non è praticabile per il rischio di sanguinamento, l'estensione e la sede anatomica della lesione. E' indicata per lesioni piccole, più frequenti nell'adolescente e nell'adulto o per lesioni sintomatiche che non rispondono alla terapia medica. Durante l'infanzia, può essere necessaria la correzione precoce delle contratture secondarie al tumore.

*La terapia medica* varia in funzione della presentazione dell'EEK e dell'associazione o meno al FKM (Tab. 7).

#### **TUFTED ANGIOMA (TA)**

Il TA (noto anche come tufted hemangioma, progressive capillary hemangioma o angioblastoma di Nakagawa), un tumore vascolare istologicamente benigno raro, è oggi considerato nello stesso spettro clinico dell'EEK e non un'entità a sé stante.

#### *Epidemiologia*

Non mostra predilezioni di razza né di sesso. E' congenito o acquisito con esordio generalmente entro i primi 5 anni di vita. Benché originariamente descritto nei giovani adulti, in realtà si verifica più comunemente in età prepuberale.

#### *Storia naturale*

La lesione tende a crescere lentamente per poi stabilizzarsi. La regressione spontanea è possibile e avviene nei primi due anni di vita. Esistono tuttavia casi a decorso protratto. Si può associare il FKM ed anche una coagulopatia da consumo cronica con piastrine normali.

#### *Clinica*

Solitamente si presenta con una macula o placca con papule o noduli sulla superficie di colorito variabile dal roseo-rosso al rosso-bruno o purpurico, di pochi mm a molti cm di diametro, di consistenza tesa elastica e talora dolente. Sulla superficie si possono osservare iperidrosi o, più raramente, ipertricosi. Sedi elettive sono la parte superiore del tronco, le spalle ed il collo. Raramente può coinvolgere la mucosa del cavo orale.

Sebbene non sia mai stata riportata la trasformazione maligna del tumore è necessario un attento follow-up soprattutto nella prima infanzia, per il rischio di complicanze quale il FKM

#### *Diagnosi*

La diagnosi è clinica, ma in alcuni casi è necessario ricorrere ad indagini strumentali e/o istologiche (tabella 2, 3).

#### *Terapia*

Il trattamento del tufted angioma non è sempre necessario. La decisione e scelta terapeutica variano in funzione della presentazione della lesione, sintomatologia ed eventuale associazione con il FKM; in quel caso è valido lo stesso schema terapeutico adottato nell'EEK (Tab. 7).

Tab. 7 Terapia medica emangioendotelioma kaposiforme e Tufted angioma			
Scelta terapeutica	EEK/TF senza FKM	EEK/TA + FKM	casi resistenti
Prima scelta	Prednisolone per os 2 mg/kg/die Durata: 3-4 settimane (varia in rapporto alla clinica e coagulopatia) Stabilizza il tumore senza consentirne la completa regressione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vincristina 0.05 mg/kg ev 1/sett per 20-24 settimane + prednisolone per os 2-3 mg/kg/die o metilprednisolone ev 1.6 mg/kg/die</li> <li>Durata: 20-24 settimane, in rapporto alla risoluzione della fase acuta, alla risposta del tumore ed alla tossicità del farmaco</li> </ul>	ciclofosfamide o vincristina e ciclofosfamide, o anche triplice terapia con actinomicina D (regime "VAC").
Da valutare	Aspirina o altro antiaggregante alla dose di 2 to 5 mg/kg/die	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiplateletici, ticlopidina e clopidogrel risultati variabili</li> <li>Antifibrinolitici acido aminocaproico e tranexamico risultati variabili</li> </ul>	

## BIBLIOGRAFIA

1. Haggstrom AM; Drolte BA, Baselga E, et al (The Hemangioma Investigator Group). Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *J Pediatr* 2007; 150: 291-4.
2. Greenberger S. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol* 2013; 169 (1):12-9
3. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; Vol.122(2):360-7.
4. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities and Part II : risks, complications and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1245–60.
5. Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. Hémangiome infantile. *Presse Med* 2010;39:499–510.
6. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010;146:1295–9.
7. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings and complications. *Am J Med Genet A* 2006;140:975–86.
8. Hernandez-Martin S(1), Lopez-Gutierrez JC, Lopez-Fernandez S, et al. Brain perfusion SPECT in patients with PHACES syndrome under propranolol treatment. *Eur J Pediatr Surg.* 2012 Feb;22(1):54-9.
9. Canty KM, Horii KA, Ahmad H et al. Multiple cutaneous and hepatic hemangiomas in infants. *South Med J.* 2014 Mar;107(3):159-64.
10. Hsi Dickie B, Fishman SJ, Azizkhan RG. Hepatic vascular tumors. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Aug;23(4):168-72. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.018. Epub 2014 Jun 28.
11. Neri I, Balestri R, Patrizi A. Hemangiomas: new insight and medical treatment *Dermatologic Therapy* 2012;25:322-34.

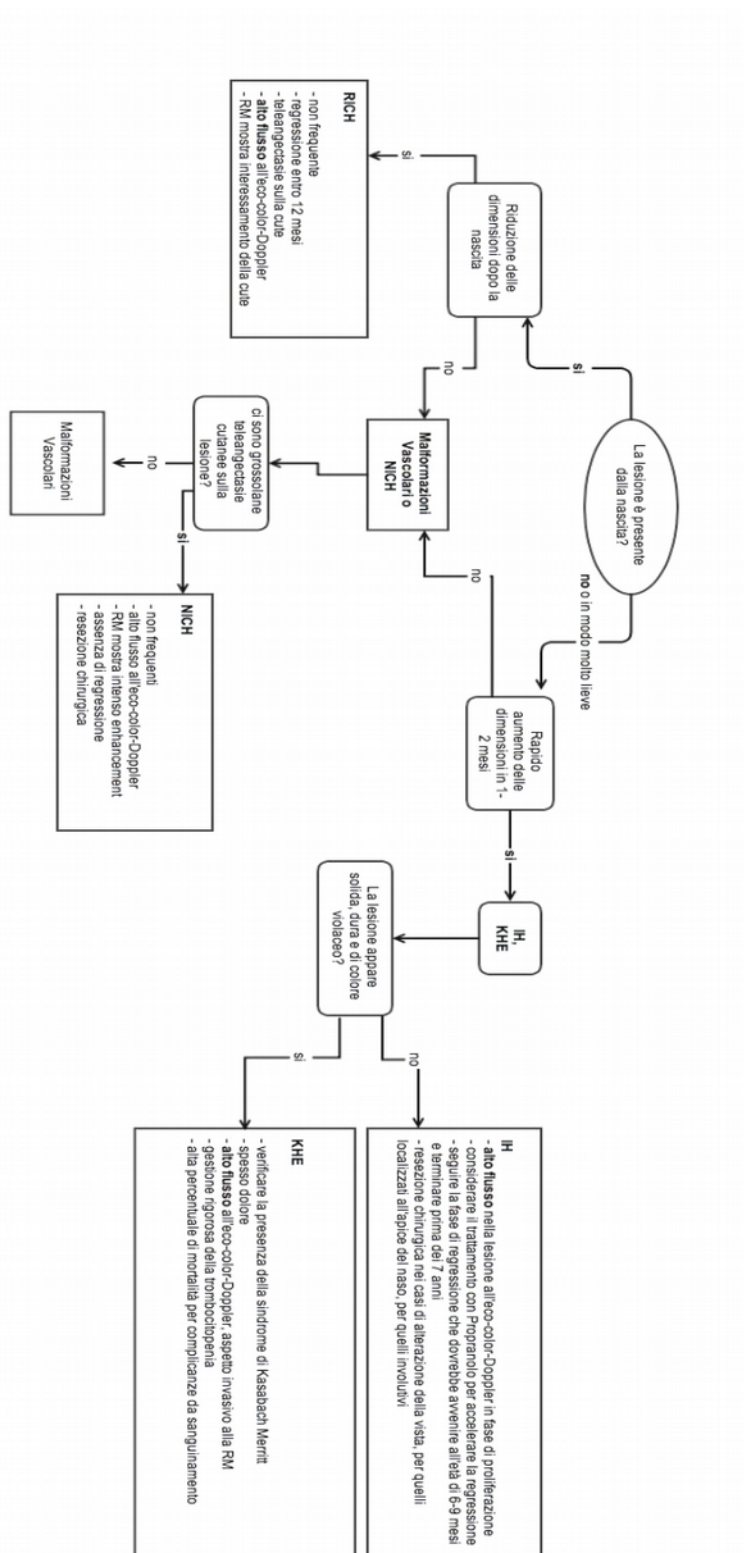
12. Maguiness SM, Hoffman WY, McCakmont TH et al. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010; 146(11):1235.
13. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010;163:269-274.
14. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):837-43. doi: 10.1111/bjd.12189.
15. Dyer JA. Practice gaps. Propranolol to treat hemangiomas of infancy: safety and side effect recognition. *JAMA Dermatol*. 2013 Apr;149(4):485-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.
16. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroids use is effective for cutaneous hemangiomas: An evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-1213.
17. Hermans DJ, Zweegers J, Evers AW, Van Der Vleuten CJ. Parental experiences with propranolol versus oral corticosteroids for complicated infantile hemangioma, a retrospective questionnaire study. *Eur J Dermatol* 2013;23(6):857-63.
18. Itinteang T, Withers AH, Leadbitter P, Day DJ, Tan ST. Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis?. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(2):499-507.
19. Enjolras O, Brevière GM, Roger G et al. Vincristine treatment for function and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr* 2004;11:99-107.
20. Wharton S, Soueid A, Nishikawa H, Sridhar A. Endangering cutaneous infantile hemangioma treated with vincristine: A case report. *Eur J Plast Surg* 2009;32:157-161.
21. Yu L, Li S, Su B, Liu Z, Fang J, Zhu L et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med*. 2013 Aug;6(2):388-390.
22. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:154–9.
23. Tekes A, Koshy J, Kalayci TO. et al. S.E. Mitchell Vascular Anomalies Flow Chart (SEMVAFC): A visual pathway combining clinical and imaging findings for classification of soft-tissue vascular anomalies. *Clinical Radiology* 2014; 69: 443-457.
24. Mulligan PR, Prajapati HJS, Martin et al. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol*. 2014 Mar;87(1035):20130392.
25. [Noshier JL](#), [Murillo PG](#), [Liszewski M](#) et al. Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment. [World J Radiol](#). 2014 Sep 28;6(9):677-92.
26. Dubois J, Garel L, David M et al. Vascular soft-tissue tumors in infancy: distinguishing features on Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002.
27. Fernández Y, Bernabeu-Wittel M, García-Morillo JS. Kaposiform hemangioendothelioma. *Eur J Intern Med*. 2009;20:106–113.
28. VY Jo, CD Fletcher –WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4<sup>th</sup>) edition. *Pathology*. 2014 Feb;46(2):95-104.
29. V Kazlouskaya, B Lytvynenko, E Blochin. Tufted hemangioma: clinical case and literature review. *Dermal Pract Concept*. 2014 Apr;4(2):33-35.
30. L Requena, H Kutzner. Emangioendothelioma- *Seminars in Diagnostic Pathology* 2013; 30:29-44.
31. DE Elder. *Lever's histopathology of the skin*. 2009 Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
32. S G N Goh & E Calonje. Cutaneous vascular tumours: an update. *Histopathology* 2008; 52:661–673.



33. [Remlova E, Dostalová T, Michalusová I, et al. Hemangioma curative effect of PDL, alexandrite, Er:YAG and CO\(2\) lasers. Photomed Laser Surg. 2011 Dec;29\(12\):815-25.](#)
34. [Kwon SH, Choi JW, Byun SY, et al. Effect of early long-pulse pulsed dye laser treatment in infantile hemangiomas. Dermatol Surg. 2014 Apr;40\(4\):405-11.](#)
35. [Chen W, Liu S, Yang C, Yang S. Clinical efficacy of the 595 nm pulsed dye laser in the treatment of childhood superficial hemangioma - analysis of 10-year application in Chinese patients. J Dermatolog Treat. 2013 Nov; \[Epub ahead of print\].](#)
36. [Reddy KK, Blei F, Brauer JA, et al. Retrospective study of the treatment of infantile hemangiomas using a combination of propranolol and pulsed dye laser. Dermatol Surg. 2013 Jun;39\(6\):923-33.](#)
37. [Kessels JP, Hamers ET, Ostertag JU. Superficial hemangioma: pulsed dye laser versus wait-and-see. Dermatol Surg. 2013 Mar;39\(3 Pt 1\):414-21.](#)
38. [Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, et al. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. Dermatol Surg. 2009 Dec;35\(12\):1947-54.](#)
39. [Burns AJ, Navarro JA. . Role of laser therapy in pediatric patients. Plast Reconstr Surg. 2009 Jul;124:82e-92e.](#)
40. [McCuaig CC, Cohen L, Powell J, et al. Therapy of ulcerated hemangiomas. J Cutan Med Surg. 2013 Jul-Aug;17\(4\):233-42.](#)
41. [Chang CJ. Long term follow-up of intralesional laser photocoagulation \(ILP\) for hemangioma patients. Laser Ther. 2011;20\(4\):255-7.](#)
42. [Saafan AM, Salah MM. Using pulsed dual-wavelength 595 and 1064 nm is more effective in the management of hemangiomas. J Drugs Dermatol. 2010 Apr;9\(4\):310-4.](#)
43. [Yang HY, Zheng LW, Yang HJ, et al. Long-pulsed Nd: YAG laser treatment in vascular lesions of the oral cavity. J Craniofac Surg. 2009 Jul;20\(4\):1214-7.](#)
44. [Blankenship CM, Alster TS. Fractional photothermolysis of residual hemangioma. Dermatol Surg. 2008 Aug;34\(8\):1112-4.](#)
45. [Brightman LA, Brauer JA, Terushkin V, et al. Ablative fractional resurfacing for involuted hemangioma residuum. Arch Dermatol. 2012 Nov;148\(11\):1294-8.](#)
46. [Tay YK, Tan SK. Treatment of infantile hemangiomas with the 595-nm pulsed dye laser using different pulse widths in an Asian population. Lasers Surg Med. 2012 Feb;44\(2\):93-6.](#)
47. [Andreu-Barasoain M, Naz E, Díaz M, López-Estebarez JL. Rapidly involuting congenital hemangioma associated with transient anemia and thrombocytopenia. Int J Dermatol. 2013;52\(8\):1025-6.](#)
48. [Lee PW, Frieden IJ, Streicher JL, et al. Characteristics of non involuting congenital hemangioma: a retrospective review. J Am Acad Dermatol. 2014;70:899-903.](#)
49. [Nasseri E, Piram M, McCuaig CC, et al. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2014;70:79.](#)
50. [Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kassabach–Merritt phenomenon in 107 referrals. J Pediatr. 2013;162:142-7.](#)
51. [Beth A. Drolet et al. Consensus-Derived Practice Standards Plan for Complicated Kaposiform Hemangioendothelioma. J Pediatr. 2013; 163\(1\):285-91.](#)
52. [Hermans DL, van Beynum IM, van der Vijver RJ, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach–Merritt syndrome: a new indication for propranolol treatment. J Pediatr Hematol Oncol. 2011;33:e171-3.](#)

53. Chiu YE, Drolet BA, Blei F, Carcao M, Fangusaro J, Kelly ME, et al. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:934-8.
54. Drolet BA, et al. [Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma.](#) *J Pediatr.* 2013 Jul;163(1):285-9.
55. Bauland, Constantijn G, Thomas H Lüning, et al. Untreated Hemangiomas: Growth Pattern and Residual Lesions. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2011 127 (4): 1643–48. doi:10.1097/PRS.0b013e318208d2ac.
56. Jablecki, Jerzy, Elsevier, et al. Surgical Treatment of Hemangiomas and Arteriovenous Malformations in Upper Extermity. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2013 85 (3): 107–13. doi:10.2478/pjs-2013-0019.
57. Waner, Milton, and Teresa Min-Jung O. The Role of Surgery in the Management of Congenital Vascular Anomalies. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 2013 16 (1): 45–50.
58. Elluru, Ravindhra G. Cutaneous Vascular Lesions. *Facial Plastic Surgery Clinics of NA* 2013 21 (1): 111–26.
59. Gerald G. Behr, and Craig Johnson Vascular Anomalies: Hemangiomas and Beyond—Part 1, Fast-Flow Lesions *American Journal of Roentgenology.* 2013 200: 414-422
60. Jason A. Spector, M.D. Francine Blei, M.D. Barry M. et al. Surgical Intervention for Proliferating Hemangiomas of the Scalp: Indications and Outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008 122: 457.
61. Greene, Arin K, Allen S Liu, et al. Vascular Anomalies in 5,621 Patients: Guidelines for Referral. *Journal of Pediatric Surgery* 2011 46 (9): 1784–89.
62. Ballah, Deddeh, Anne Marie Cahill, Lucia Fontalvo, et al. Vascular Anomalies: What They Are, How to Diagnose Them, and How to Treat Them. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 2011 40 (6): 233–47.

In tutti i casi dove il percorso, sulla base dei dati clinici e strumentali, non consente una definizione diagnostica certa è opportuno effettuare un prelievo biptico.



# MALFORMAZIONI CAPILLARI

A cura di: Vittoria Baraldini (coordinatore), Carlo Gelmetti, Iria Neri, Andrea Diociaiuti, Laura Moneghini.

## DEFINIZIONE <sup>(1-2-3)</sup>

Le malformazioni capillari (MC) sono anomalie vascolari a basso flusso che si localizzano a livello della cute e delle mucose e che si presentano come macchie congenite di colore variabile dal roseo al rosso-violaceo, caratterizzate istologicamente dalla presenza di una fitta rete di vasi di piccole dimensioni (capillari propriamente detti e venule post capillari) abnormemente e permanentemente dilatati situati nello spessore del derma papillare e reticolare della cute e delle mucose.

Le MC possono essere isolate o in associazione ad altre anomalie congenite nell'ambito di sindromi polimalformative complesse, la cui descrizione viene trattata nel capitolo ad esse dedicato.

## CLASSIFICAZIONE E NOMENCLATURA <sup>(4-5-6-7)</sup>

Si riporta la **Classificazione ISSVA 2014**, opportunamente tradotta in italiano, in cui vengono elencate come sottovoci comprese nel capitolo delle malformazioni capillari diverse situazioni sindromiche per la cui trattazione si rimanda al capitolo delle Sindromi Malformative Complesse. Verranno qui considerate soltanto le malformazioni capillari pure (evidenziate in giallo).

MALFORMAZIONI CAPILLARI (MC)
MC cutanea/mucosa ( <i>“port-wine” stain</i> )
MC associata a ipertrofia ossea e/o dei tessuti molli
MC associata ad anomalie del SNC e/o oculari (syndrome di <i>Sturge-Weber</i> )
MC associata a malformazione artero-venosa
MC associata a microcefalia ( <i>MICCAP: microcephaly-capillary malformation</i> )
MC associata a megaloencefalia-polimicrogiria ( <i>MCAP: megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria</i> )
Telangiectasie
Porpora Emorragica Teleangiectasica ( <i>HHT: Hereditary hemorrhagic telangiectasia</i> )
Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)
Nevus Flammeus Neonatorum ( <i>Nevus simplex / Salmon patch / “angel kiss”, “stork bite”</i> )
Altro

La nomenclatura delle MC è piuttosto confusa. Il termine di *angioma piano*, diffusamente utilizzato, è fonte di ambiguità e andrebbe abolito.

Si possono distinguere due forme principali:

### a) Macula capillare congenita mediale

*Sinonimi: nevus flammeus neonatorum, nevus simplex, “salmon patch” o “fading capillary stain” nella terminologia anglosassone*

Estremamente comune nella razza caucasica, clinicamente si presenta come una macula cutanea evidente alla nascita, di colore roseo-rosso che cede alla vitropressione, eventualmente associata a fini teleangectasie e caratterizzata nella maggior parte dei casi da una progressiva risoluzione spontanea durante i primi anni di vita.

Le sedi anatomiche più comunemente colpite si trovano lungo la linea mediana del corpo:

- la nuca e la regione occipitale ("Morso della cicogna" o "Stork bite" in inglese): in tale sede tende a persistere nell'età adulta

- Fronte, glabella, palpebre superiori ("Nevo di Unna", "Bacio dell'angelo" o "Angel Kiss" in inglese)

Meno colpita risulta la regione sacrale ("Butterfly Mark" in inglese) dove la lesione può essere unica in sede mediale o si possono avere più macchie disposte in modo random sul dorso.

#### b) Macula capillare congenita laterale

*Sinonimi: macchia a vino porto (Port Wine Stain -PWS nella terminologia anglosassone); nevus flammeus*

Si presenta alla nascita come una macchia di colore roseo-rosso, che cede alla vitropressione, con bordi netti, di dimensione variabile.

Le macule possono manifestarsi in qualsiasi sede corporea con una predilezione per il viso, dove assumono spesso una distribuzione "a mosaico" o a quadrante, simil-metamerica secondo il territorio di distribuzione segmentaria della vascolarizzazione embrionale<sup>(39)</sup>. In tale sede la macula può essere unica o multipla, mono o bilaterale. Possibile l'estensione anche alle superfici mucose.

La distribuzione della MC ai quadranti superiori del capo può rappresentare la spia di una sindrome di Sturge-Weber in cui si osserva un coinvolgimento leptomeningeo ed oculare.

La distribuzione "a cartina geografica" ad un arto inferiore, con possibile estensione ai genitali ed alla cute della parete addominale omolaterale con un contorno netto lungo la linea mediana sottoombelicale, unitamente alla presenza di iperaccrescimento dell'arto interessato, varicosità displasiche superficiali e talora di angiocheratomi sanguinanti deve fare orientare l'inquadramento diagnostico verso forme complesse di tipo sindromico (vedi sindrome di Klippel-Trenaunay, sindrome di Parkes-Weber).

#### **EPIDEMIOLOGIA** <sup>(1-2-3)</sup>

Le MC rappresentano la forma più comune di malformazione vascolare. L'incidenza delle MC nella popolazione generale è stata stimata dello 0,3 % alla nascita, con l'esclusione delle *macule capillari congenite mediali*.

La distribuzione tra i sessi è uguale. Sono potenzialmente ubiquitarie, ma la maggior parte di esse sono riscontrate nell'estremo cefalico (57% nella regione centrofacciale) e l'85% sono unilaterali, localizzate a quadrante lungo un dermatomero.

#### **EZIOPATOGENESI**

Le MC sono determinate da un errore dello sviluppo embrionario condizionante lo sviluppo di un anormale numero di vasi capillari nel derma o da una loro dilatazione permanente a parità di numero.

Sono per lo più forme sporadiche ma sono state riportate anche rare forme familiari a trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile <sup>(8)</sup>.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi eziopatogenetici:

- 1 - L'ectasia dei vasi capillari potrebbe essere determinata da un mancato controllo neuronale del tono vasale. Studi di immunoistochimica hanno dimostrato un minor numero di fibre nervose associate ai capillari ectasici delle malformazioni capillari <sup>(9-10)</sup>.

- 2 - L'iperespressione di VEGF e del recettore per VEGF, che risultano aumentati nelle malformazioni capillari <sup>(11)</sup>

- 3 - In recenti studi è stata identificata una mutazione somatica del gene GNAQ in pazienti affetti da malformazioni capillari e da Sindrome di Sturge-Weber<sup>(12)</sup>. Le malformazioni capillari non sindromiche potrebbero rappresentare il risultato di una mutazione somatica più tardiva nelle cellule endoteliali vascolari, mentre nella sindrome di Sturge-Weber una mutazione più precoce coinvolgerebbe un progenitore precursore di più tessuti e responsabile del quadro sindromico neurocutaneo complessivo.

4 – Varie mutazioni del gene RASA1, già noto per la sua associazione con alcune malformazioni artero-venose, sembrerebbero essere coinvolte anche nella patogenesi di alcune malformazioni capillari. La famiglia dei geni RAS è implicata nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare e nell'organizzazione delle cellule endoteliali <sup>(13)</sup>

## **PRESENTAZIONE CLINICA**

Le MC risultano evidenti all'esame fisico come macchie vascolari persistenti che cedono alla vitropressione, di colore variabile dal rosato al rosso-violaceo.

La cute interessata non presenta incremento di calore. Possono raramente simulare un emangioma infantile durante fase prodromica, dal quale tuttavia sono differenziabili con una semplice osservazione evolutiva in quanto la MC è stabile, mentre l'emangioma infantile presenta una rapida proliferazione. In diagnosi differenziale si deve considerare anche la MAV in fase iniziale .

## **STORIA NATURALE**

Tipicamente una malformazione capillare è già presente alla nascita e persiste durante la vita accrescendosi in superficie proporzionalmente alla crescita corporea. Alla nascita hanno spesso un colore rosso-violaceo dovuto all'elevato contenuto di emoglobina nei capillari cutanei in età neonatale o al fenomeno della vasoparalisi. Tale intensità cromatica si attenua naturalmente nel corso dei primi mesi di vita. Alcune forme possono successivamente evolvere nel corso degli anni verso un colore violaceo dovuto al progressivo ispessimento tissutale ed incremento progressivo della densità di vasi capillari nel derma.

Talvolta la cute interessata dalla MC presenta un'evoluzione progressiva di tipo ipertrofico-nodulare nell'età adulta con un progressivo ispessimento e la comparsa sulla superficie di noduli con un aspetto definito "ad acciottolato" (in inglese "cobblestone").

Inoltre le forme lateralizzate si possono associare a ipertrofia dell'area interessata: quando localizzate ad un emivolto, con interessamento della guancia, del mento ed del labbro possono causare ipertrofia dei tessuti molli, delle mucose e dello scheletro corrispondente all'emidistretto maxillo-faciale interessato. Quando localizzate agli arti si possono associare a ipertrofia e/o ipermetria dell'arto interessato.

## **DIAGNOSI**

La diagnosi di malformazione capillare è essenzialmente clinica, basata su un'accurata raccolta anamnestica ed un esame obiettivo completo preliminare ad eventuali esami di approfondimento diagnostico.

La valutazione strumentale deve fondamentalmente distinguere le forme capillari pure dalle forme miste capillaro-venose ed escludere l'eventuale presenza di fistole artero-venose congenite presenti nelle forme capillaro-artero-venose.

Gli angiocheratomi verrucosi sono da considerare forme miste capillaro-linfatiche.

La diagnosi differenziale in età neonatale si pone anche con gli emangiomi infantili segmentari nella loro fase prodromica.

## **Istologia**

Le MC sono caratterizzate istologicamente dalla presenza di vasi ectasici, tondeggianti, non ramificati, ripieni di emazie e con densità superiore alla norma rispetto al tessuto circostante <sup>(14)</sup>. La parete vasale è sottile essendo costituita da un solo strato di cellule endoteliali piatte e prive di atipie, appoggiate su una membrana basale con intorno occasionali periciti che aumentano di numero andando verso le venule post-capillari <sup>(15-16)</sup>.

Le malformazioni capillari si localizzano per lo più a livello cutaneo, nel derma papillare e reticolare, mentre più raramente si estendono al tessuto sottocutaneo <sup>(16-17)</sup>. L'area interessata dalla malformazione capillare tende generalmente ad ispessirsi progressivamente con l'aumentare dell'età estendendosi sia verso la superficie sia in profondità <sup>(17)</sup>.

### **Ecocolordoppler**

Il protocollo diagnostico prevede l'ecocolordoppler come studio di primo livello nella diagnosi differenziale con le malformazioni vascolari complesse capillaro-venoso-linfatiche o capillaro-artero-venose, con eventuale approfondimento mediante una risonanza magnetica qualora il quadro clinico lo richieda (RM) <sup>(18)</sup>.

L'esame ecocolordoppler consente innanzitutto di valutare lo spessore del derma e del tessuto sottocutaneo. Permette inoltre di evidenziare la presenza di vene displasiche sottocutanee oppure di identificare micro-shunts artero-venosi indagandone la distribuzione e la portata <sup>(18)</sup>.

Nelle localizzazioni agli arti inferiori l'ecocolordoppler venoso degli arti inferiori è fondamentale per la valutazione di eventuali anomalie del circolo venoso superficiale o profondo associate alla malformazione capillare cutanea nell'ambito dello screening delle sindromi polimalformative vascolari complesse.

### **Risonanza magnetica (RM)**

La risonanza magnetica nucleare, con e senza mezzo di contrasto, può essere utile per lo studio delle anomalie associate nelle forme miste o complesse <sup>(18)</sup>.

### **Arteriografia**

L'arteriografia trova indicazione in rarissimi casi, come nel sospetto di una Sindrome di Parkes-Weber o di una malformazione artero-venosa associata alla MC cutanea.

### **Altre indagini**

Nel sospetto di sindromi complesse o sistemiche occorre integrare il protocollo con indagini strumentali mirate: in particolare una TC o una RM cerebrale nella sindrome di Sturge-Weber, una flebografia nella sindrome di Klippel-Trenaunay, un'arteriografia periferica nella sindrome di Parkes-Weber.

Un controllo periodico durante l'età evolutiva mediante visita ortopedica e radiografia comparativa degli arti inferiori è indicato nella valutazione della dismetria qualora la malformazione capillare localizzata ad un arto inferiore si associ ad iperaccrescimento dello stesso (vedi capitolo delle Malformazioni Vascolari Complesse).

***La diagnosi di malformazione capillare è essenzialmente clinica, basata su un'accurata raccolta anamnestica ed un esame obiettivo completo preliminare e ad eventuali esami di approfondimento diagnostico.***

***Raccomandazione Grado 1B***

***Il protocollo diagnostico prevede l'ecocolordoppler come studio di primo livello nella diagnosi differenziale con le malformazioni vascolari complesse capillaro-venoso-linfatiche o capillaro-artero-venose, con eventuale approfondimento mediante una risonanza magnetica qualora il quadro clinico lo richieda.***

***Raccomandazione Grado 1C***

**TRATTAMENTO**

## **Laserterapia**

La laserterapia con laser vascolare è il trattamento di prima scelta nelle malformazioni capillari pure, efficace specialmente per le localizzazioni al viso <sup>(19-25)</sup>.

Il trattamento laser delle malformazioni capillari del volto andrebbe preferibilmente iniziato nella prima infanzia per una miglior risposta terapeutica della cute trattata e per un vantaggio di tipo psicosociale sulla qualità di vita del paziente se precocemente trattato <sup>(26-27)</sup>.

I progressi tecnologici hanno consentito di perfezionare la specificità e la selettività della metodica per giungere oggi al laser Pulsato a coloranti (in inglese "Pulsed Dye Laser"): quest'ultimo consente una fototermolisi selettiva dell'emoglobina con microagglutinazione dei globuli rossi intracapillari, ottenendo in tal modo l'obliterazione dei vasi senza esiti cicatriziali. L'efficacia del trattamento con Dye laser pulsato è stata progressivamente incrementata grazie all'introduzione di dispositivi in grado di erogare impulsi a maggior lunghezza d'onda (595 nm), di maggior durata, con spot di maggior diametro (fino a 12 mm) e dall'impiego di dispositivi di raffreddamento cutaneo che riducendo il rischio di danno termico e la sensazione dolorosa associata all'impulso consentono l'impiego di livelli energetici maggiori. Di recente introduzione è anche la metodica sequenziale che prevede l'erogazione in rapida sequenza di un doppio impulso Dye-Nd:YAG: i due impulsi a diversa lunghezza d'onda (rispettivamente 595-1064 nm) emessi a distanza di una frazione di secondo consentono la preliminare trasformazione dell'ossiemoglobina in metaemoglobina e una successiva penetrazione della radiazione Nd:YAG fino ad una profondità di 7-8 mm. La metodica sequenziale è indicata per il trattamento delle malformazioni capillari ipertrofiche o resistenti al trattamento con Dye laser ed è efficace anche per il trattamento di altre anomalie vascolari come ad esempio angiocheratomi, granulomi piogenici e *spider nevi* <sup>(28-29-30)</sup>.

Solo una percentuale minore di malformazioni capillari tuttavia svanisce completamente: nella maggior parte dei casi l'intensità cromatica si attenua significativamente di trattamento in trattamento. Sono stati proposti diversi metodi nel tentativo di poter prevedere la risposta al trattamento laser, in relazione al colore della pelle, alla profondità ed al calibro dei vasi capillari intradermici, come ad esempio la Spettrofotometria, la Video-capillaroscopia e l'impiego di Ultrasuoni ad alta frequenza. E' stato così dimostrato che le aree cutanee con una minor risposta al trattamento laser sono caratterizzate da maggior spessore del derma, ridotta innervazione, maggior densità di vasi capillari e maggior calibro medio degli stessi <sup>(31-32-33-34)</sup>.

***La laserterapia con laser vascolare dovrebbe essere utilizzata quale trattamento di prima scelta nelle malformazioni capillari pure, specialmente per le localizzazioni al viso. Il trattamento andrebbe preferibilmente iniziato nella prima infanzia.***

***Raccomandazione Grado 1C***

## **Scleroterapia**

La scleroterapia non è indicata nelle MC pure. Nella maggior parte dei casi le malformazioni capillaro-venose possono giovare di una terapia combinata, associando la scleroterapia delle vene di scarico o delle teleangectasie alla laserterapia del letto capillare malformato.

Nelle forme miste capillaro-venose, arteriolo-capillari e nelle forme teleangectasiche è utile il ricorso alla scleroterapia percutanea, che può essere eseguita con l'impiego di diverse sostanze sclerosanti, quali il polidocanolo o il tetradecilsolfato sodico a concentrazioni variabili.

***Nelle forme miste capillaro-venose, arteriolo-capillari e nelle forme teleangectasiche è utile il ricorso alla scleroterapia percutanea, che può essere eseguita con l'impiego di diverse sostanze sclerosanti, quali ad esempio il polidocanolo o il tetradecilsolfato sodico a concentrazioni variabili.***



## **Raccomandazione Grado I C**

### **Chirurgia**

Il ruolo della chirurgia nelle malformazioni capillari pure è molto limitato, soprattutto per le localizzazioni cranio-facciali, in quanto la necessità di eseguire ampie incisioni cutanee produce risultati poco soddisfacenti sul piano estetico per gli esiti cicatriziali estremamente deturpanti.

Il ricorso alla chirurgia dovrebbe essere preso in considerazione in casi selezionati:

- nella correzione dell'ipertrofia cutaneo-mucosa e ossea del massiccio facciale associata alla presenza della malformazione capillare cutanea: in particolare interventi di riduzione dell'ipertrofia labiale o osteo-mandibolare;
- nelle MC ipertrofiche dell'adulto, soprattutto in presenza di vegetazioni polipoidi peduncolate, in quanto può dare risultati soddisfacenti laddove la laserterapia risulta inefficace a causa della marcata ipertrofia cutanea;
- l'asportazione chirurgica degli angiocheratomi è indicata solo in casi selezionati, in particolare nelle forme ipertrofiche localizzate asportabili radicalmente, in quanto le ferite chirurgiche dopo asportazioni parziali sono soggette ad un alto rischio di deiscenza nel postoperatorio e ad un alto tasso di recidive locali.

La tecnica chirurgica si può avvalere dell'impiego di *skin expanders* o di lembi rotazionali a scopo ricostruttivo <sup>(35-36-37-38)</sup>.

***Il ricorso alla chirurgia dovrebbe essere preso in considerazione in casi selezionati: per la correzione delle ipertrofie del massiccio facciale associate a MC, per l'asportazione delle MC ipertrofiche dell'adulto in presenza di vegetazioni polipoidi, in caso di angiocheratomi ipertrofici asportabili radicalmente.***

## **Raccomandazione Grado I C**

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Mulliken, J. B., and Young, A. (Eds.). *Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations*. Philadelphia: Saunders, 2013. Pp. 508-511.
2. Waner, M., and Suen, J. Y. (Eds). *Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck*. New York: Wiley-Liss, 1999. Pp. 52-60.
3. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Capillary Malformations-Chapter III.A in Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*. Cambridge University Press, 2007
4. Kristen P. Hook: [Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period](#) *Seminars in Perinatology*, 2013; 37: 40–48
5. Sillard L, Léauté-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, Viseux V, Barbarot S, Vabres P, Bessis D, Martin L, Lorette G, Berthier F, Lacour JP.: [Medial fronto-facial capillary malformations](#). *J Pediatr*. 2011;158:836-41
6. Anna M. Juern, Zoey R. Glick, Beth A. Drolet, Ilona J. Frieden: [Nevus simplex: A reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations](#) *JAAD*, 2010; 63: 805–814
7. Rudolf Happle: [What is a capillary malformation?](#) *JAAD*, 2008;59: 1077–1079
8. Breugem CC, ALders M, Salieb-Beugelaar GB et al. A locus for the hereditary capillary malformations mapped on chromosome 5q. *Hum Genet* 2002. 110: 343-7.
9. Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:419-22.

10. Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Zelickson BD. Confocal microscopy study of nerves and blood vessels in untreated and treated port wine stains: preliminary observations. *Dermatol Surg* 2004; 30:892-7.
11. Vural E, Ramakrishnan J, Cetin N, Buckmiller L, Suen JY, Fan CY. The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in port-wine stains. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(4):560.
12. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, North PE, Marchuk DA, Comi AM, Pevsner J. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1971.
13. Herschkovitz D, Bercovich D, Sprecher E, Lapidot M. RASA1 mutations may cause hereditary capillary malformations without arteriovenous malformations. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1035-40. Epub 2008 Mar 20.
14. Lee SJ, Kim HY, Kim BS, Kim do W, Chung HY, Lee JM, Huh S, Bae HI. Capillary malformation of port-wine stain: differentiation from early arteriovenous malformation by histopathological clues. *Am J Dermatopathol*. 2012 Jul;34(5):523-8
15. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O and Frieden IJ. Vascular malformations-Part I- (*J Am Acad Dermatol* 2007;56:353-70.)
16. DE Elder - *Lever's histopathology of the skin* X Ed- 2009 Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins
17. Redondo P1, Aguado L, Martínez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5):893-906
18. [Dubois J, Garel L](#). Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol*. 1999 Dec;29(12):879-93.
19. [Sommer S, Sheehan-Dare RA](#). Pulsed dye laser treatment of port-wine stains in pigmented skin. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Apr;42(4):667-71.
20. [Garrett AB, Shieh S](#). Treatment of vascular lesions in pigmented skin with the pulsed dye laser. *J Cutan Med Surg*. 2000 Jan;4(1):36-9
21. [Dover JS, Arndt KA](#). New approaches to the treatment of vascular lesions. *Lasers Surg Med*. 2000;26(2):158-63.
22. [Kono T, Groff WF, Sakurai H](#). Treatment of port wine stains with the pulse dye laser. [Ann Plast Surg](#). 2006 Apr;56(4):460-3.
23. [Jasim ZF, Handley JM](#). Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. [J Am Acad Dermatol](#). 2007; 57(4):677-82
24. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. *Laser Med Sci* 2002; 17:9-12.
25. Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Arch Dis Child* 2003; 88:372-4
26. [Troilius A1, Wrangsjö B, Ljunggren B](#). Patients with port-wine stains and their psychosocial reactions after photothermolytic treatment. [Dermatol Surg](#). 2000 Mar;26(3):190-6.
27. Hansen K, Kreiter CD, Rosenbaum M, Whitaker DC, Arpey CJ. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed dye laser therapy for patients with port wine stains. *Dermatol Surg* 2003;29:49-55.
28. [Borges da Costa J1, Boixeda P, Moreno C, Santiago J](#). Treatment of resistant port-wine stains with a pulsed dual wavelength 595 and 1064 nm laser: a histochemical evaluation of

- [the vessel wall destruction and selectivity. Photomed Laser Surg.](#) 2009 Aug;27(4):599-605. doi: 10.1089/pho.2008.2356
29. [Alster TS1, Tanzi EL. Combined 595-nm and 1,064-nm laser irradiation of recalcitrant and hypertrophic port-wine stains in children and adults. Dermatol Surg.](#) 2009 Jun;35(6):914-8; discussion 918-9. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01155.x. Epub 2009 Apr 9.
  30. [McGill DJ1, MacLaren W, Mackay IR. A direct comparison of pulsed dye, alexandrite, KTP and Nd:YAG lasers and IPL in patients with previously treated capillary malformations. Lasers Surg Med.](#) 2008 Aug;40(6):390-8. doi: 10.1002/lsm.20638.
  31. [Woo WK1, Jasim ZF, Handley JM. Evaluating the efficacy of treatment of resistant port-wine stains with variable-pulse 595-nm pulsed dye and 532-nm Nd:YAG lasers. Dermatol Surg.](#) 2004 Feb;30(2 Pt 1):158-62; discussion 162
  32. Eubanks LE, McBurney EI. Videomicroscopy of port-wine stains: correlation of location and depth of lesion. *J Am Dermatol* 2001;44:948-51.
  33. Nagore E, Requena C, Servila A, Coll J, Costa D, Botella-Estrada R et al. Thickness of healthy and affected skin of children with port wine stains: potential repercussions on response to pulsed dye laser treatment. *Dermatol Surg* 2004;30:1457-61.
  34. Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Zelickson BD. Confocal microscopy study of nerves and blood vessels in untreated and treated port wine stains: preliminary observations. *Dermatol Surg* 2004;30:892-7.
  35. [Kim Y1, Oh SJ, Lee J, Yang J, Koh SH, Jung SW. Surgical treatment of dermatomal capillary malformations in the adult face. Arch Plast Surg.](#) 2012 Mar;39(2):126-9. doi: 10.5999/aps.2012.39.2.126. Epub 2012 Mar 14.
  36. [Enjolras O, Deffrennes D, Borsik M, Diner P, Laurian C.](#) Vascular "tumors" and the rules of their surgical management. *Ann Chir Plast Esthet.* 1998 Aug;43(4):455-89.
  37. Laurian C, Diner P, Enjolras O, LeMarchand-Venencie F, Herbreteau D, Merland JJ. Surgical treatment of superficial vascular malformations. Indications for tissue expansion. *J Mal Vasc.* 1996;21(1):31-5.
  38. [Berwald C, Salazard B, Bardot J, Casanova D, Magalon G.](#) Port wine stains or capillary malformations: surgical treatment *Ann Chir Plast Esthet.* 2006 Aug-Oct;51(4-5):369-72.
  39. Waelchli R(1), Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol.* 2014 Oct;171(4):861-7.

## RACCOMANDAZIONI

1. **La diagnosi di malformazione capillare è essenzialmente clinica, basata su un'accurata raccolta anamnestica ed un esame obiettivo completo preliminare e ad eventuali esami di approfondimento diagnostico. Grado 1B**
2. **Il protocollo diagnostico prevede l'ecocolordoppler come studio di primo livello nella diagnosi differenziale con le malformazioni vascolari complesse capillaro-venoso-linfatiche o capillaro-artero-venose, con eventuale approfondimento mediante una risonanza magnetica qualora il quadro clinico lo richieda. Grado IC**
3. **La laserterapia con laser vascolare dovrebbe essere utilizzata quale trattamento di prima scelta nelle malformazioni capillari pure, specialmente per le localizzazioni al viso. . Il trattamento andrebbe preferibilmente iniziato nella prima infanzia. Grado I C**
4. **Nelle forme miste capillaro-venose, arteriolo-capillari e nelle forme teleangectasiche è utile il ricorso alla scleroterapia percutanea, che può essere eseguita con l'impiego di**

*diverse sostanze sclerosanti, quali ad esempio il polidocanolo o il tetradecilsolfato sodico a concentrazioni variabili. Grado I C*

- 5. Il ricorso alla chirurgia dovrebbe essere preso in considerazione in casi selezionati: per la correzione delle ipertrofie del massiccio facciale associate a MC, per l'asportazione delle MC ipertrofiche dell'adulto in presenza di vegetazioni polipoidi, in caso di angiocheratomi ipertrofici asportabili radicalmente. Grado I C*

# MALFORMAZIONI VENOSE

A cura di: Francesco Stillo (coordinatore), Raul Mattassi, Giuseppe Bianchini, Laura Moneghini, Massimo Vaghi

## DEFINIZIONE

Le malformazioni venose sono anomalie congenite di sviluppo del sistema venoso causate da errori evolutivi in diverse fasi dell'embriogenesi e caratterizzate da alterazioni patologiche e quadri clinici di variabile gravità. (1-3)

## CLASSIFICAZIONE

La classificazione ISSVA 2014 (Tab. 1) distingue le malformazioni venose comuni da forme più rare, che non saranno trattate in questa sede.

<b>Tab.1 Classificazione ISSVA 2014 delle Malformazioni Venose</b>
Malformazioni venose comuni
Malformazioni venose cutaneo-mucose familiari
Sindrome di Bean
Malformazioni glomo-venose
Malformazioni cavernose cerebrali
Altre forme

La Classificazione di Amburgo è molto utile nell'inquadramento delle malformazioni venose comuni, che vengono distinte in due gruppi radicalmente differenti per caratteristiche embriogenetiche, anatomo-funzionali e cliniche: le malformazioni delle vene principali (forme troncolari) e le malformazioni costituite da vene displasiche localizzate nei tessuti, a variabile distanza dagli assi venosi principali (forme extratroncolari) (4,5)

### **Forme extratroncolari**

Rappresentano la varietà più frequente di malformazioni venose. Possono essere circoscritte o infiltranti estesamente i tessuti. Si tratta di vene displasiche derivanti da un errore che interviene nelle fasi precoci dello sviluppo embriogenetico del letto vascolare. Sono costituite da vasi indifferenziati di origine mesenchimale dotati di un elevato potenziale proliferativo per cui sono caratterizzate da un'evoluzione ingravescente e da un alto tasso di recidive post-trattamento. Producono spesso effetti compressivi o infiltrativi sulle strutture anatomiche circostanti.

### **Forme troncolari**

Si osservano più raramente. Sono costituite da alterazioni anatomo-funzionali di variabile gravità che interessano gli assi venosi principali e sono causate da anomalie evolutive delle fasi più avanzate dell'embriogenesi vascolare.

Hanno uno scarso potenziale proliferativo per cui il rischio di recidive post-trattamento è limitato. Inducono effetti emodinamici di grande rilievo sulla circolazione distrettuale con stasi venosa secondaria a ostruzione e/o reflusso.

Le malformazioni venose troncolari sono molto varie: anomalie valvolari (avalvulia o displasia), lesioni ostruttive (atresia, aplasia, ipoplasia, setti membranosi intraluminali), lesioni dilatative (aneurismi venosi), persistenza di vene embrionarie avalvulate (vena marginale, vena ischiatica) (6-8)

**Raccomandazione grado 1A:** *Nell'inquadramento clinico e nosologico delle malformazioni venose è preferibile fare riferimento alla Classificazione di Amburgo, evitando il ricorso al vecchio inquadramento in sindromi indicate con eponimi*

**Raccomandazione grado 1B:** *L'identificazione del sottotipo embriologico (tronculare o extra-tronculare) di una malformazione venosa è imprescindibile per stabilire la strategia terapeutica.*

## **EPIDEMIOLOGIA**

Le malformazioni venose sono il tipo più frequente tra le malformazioni vascolari congenite, di cui rappresentano circa i 2/3 del totale. La loro incidenza nella popolazione generale è stata stimata approssimativamente tra lo 0,8% e l'1%. (9)

## **EZIOLOGIA**

La maggior parte delle malformazioni venose è sporadica. Tuttavia sono state riportate forme ereditarie a trasmissione autosomica dominante.

Il recettore endoteliale TIE2/TEK per l'angiopoietina, il cui gene è localizzato sul cromosoma 9, è stato identificato come causa di forme muco-cutanee familiari di malformazioni venose.

Una variante di malformazione venosa, detta glomo-venosa, è ereditaria ed è legata ad anomalie del gene della glomulina, localizzato sul braccio corto del cromosoma 1. (10)

## **STORIA NATURALE**

Una dettagliata anamnesi personale e familiare è molto importante ai fini diagnostici.

Nella maggior parte dei casi le malformazioni venose sono sporadiche, ma è possibile osservare forme a carattere familiare.

Generalmente sono evidenti fin dalla nascita anche se talora si manifestano tardivamente. Non subiscono alcuna regressione spontanea ma persistono per tutta la vita e tendono a crescere in maniera progressiva. L'aumento di dimensioni delle lesioni è usualmente lento e proporzionale allo sviluppo somatico. E' possibile osservare un'esacerbazione durante la pubertà o la gravidanza.

## **QUADRO CLINICO**

Le malformazioni venose si presentano nella maggior parte dei casi in forma isolata, ma possono anche essere multifocali. Le dimensioni e l'estensione sono estremamente variabili, così come la tipologia e la gravità delle alterazioni anatomo-funzionali.

Possono essere osservate in qualsiasi sede anatomica, prediligendo gli arti e l'area cranio-facciale. Sono prevalenti le localizzazioni superficiali, cutanee e mucose, ma si osservano anche localizzazioni profonde, intramuscolari o intraossee o viscerali.

Le malformazioni venose possono essere associate ad altre malformazioni vascolari congenite: malformazioni linfatiche, malformazioni capillari, malformazioni artero-venose. Le forme miste con una componente linfatica sono definite malformazioni emo-linfatiche (HLM).

La combinazione di una malformazione venosa con una malformazione capillare e una malformazione linfatica identifica la sindrome di Klippel-Trenaunay. Nei casi in cui è presente anche una malformazione artero-venosa si configura la sindrome di Parkes-Weber.

Le **malformazioni venose extra-troncolari** a localizzazione superficiale sono clinicamente molto evidenti e si presentano tipicamente come tumefazioni di colorito blastro o violaceo, di consistenza molle-elastica, non pulsanti, espansibili e collassabili alla compressione. Le forme profonde sono poco evidenti e molto difficili da diagnosticare a un semplice esame obiettivo: i segni clinici più frequenti in questi casi sono la tumefazione e il dolore locale. Le forme di tipo

infiltrante possono causare segni e sintomi di compressione delle strutture anatomiche circostanti (nervose, muscolo-tendinee, osteo-articolari, viscerali).

Nelle malformazioni venose extra-troncolari è spesso presente una coagulopatia (40% dei casi), causata dalla stasi venosa e dall'attivazione della cascata coagulativa con tendenza alla formazione di trombi endoluminali nei vasi displasici. Questo quadro patologico è definito "coagulazione intravascolare localizzata" (LIC) ed è caratterizzato da livelli elevati di D-dimero e PDF associati a valori normali della conta piastrinica e talvolta a livelli ridotti di fibrinogeno. (11,12) La calcificazione dei trombi endovasali può condurre alla formazione di noduli di consistenza dura noti come "fleboliti".

Le complicanze trombotiche si osservano con maggiore frequenza nelle forme molto estese e infiltranti. Sono inoltre favorite dai traumi e dagli interventi di exeresi chirurgica o di scleroembolizzazione.

Le **malformazioni venose troncolari** producono alterazioni emodinamiche con quadri clinici di insufficienza venosa cronica (varici, edema e dermatite da stasi, ulcerazioni cutanee).

In alcuni casi, soprattutto nelle localizzazioni agli arti, è possibile osservare quadri di angio-osteo-ipertrofia o di angio-osteo-ipotrofia regionale, causati da anomalie della vascolarizzazione ossea che alterano lo sviluppo scheletrico. Queste lesioni definiscono la cosiddetta "vascular bone syndrome" e si manifestano tipicamente con una dismetria delle estremità. (13)

Nelle forme troncolari si registra un'incidenza significativamente elevata di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare. (14)

***Raccomandazione grado 1C: L'esame clinico è essenziale nella diagnosi delle malformazioni venose e deve includere una valutazione completa (ispezione, palpazione, ascoltazione) del distretto anatomico interessato e dell'intero sistema circolatorio.***

***Raccomandazione grado 1B: E' consigliabile ricercare sempre nelle malformazioni venose la coesistenza di altre malformazioni vascolari (capillari, linfatiche, artero-venose) per un inquadramento diagnostico completo.***

***Raccomandazione grado 1C: Nelle malformazioni venose è sempre raccomandabile uno screening coagulativo completo che includa il dosaggio del D-dimero per valutare il rischio trombotico e la presenza di LIC.***

## **DIAGNOSI**

### **Ecocolordoppler**

L'ecocolordoppler rappresenta l'esame di scelta per una valutazione non invasiva di primo livello delle malformazioni venose. Esso fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione (15).

Nella modalità "B-mode" si esegue la valutazione morfologica: le malformazioni venose si presentano tipicamente come lacune vascolari ipo- o iper-ecogene compressibili alla pressione della sonda, localizzate nei tessuti molli sottocutanei o profondi.

Nella modalità "duplex" si esegue lo studio emodinamico: si rileva all'interno delle lacune displasiche un caratteristico flusso di tipo venoso a bassa velocità, evocato dalle manovre compressive, e si possono studiare le caratteristiche emodinamiche della malformazione e dell'intero sistema venoso.

E' opportuno valutare l'intero arto e non solo le sedi dei principali fasci vascolari, in quanto le malformazioni venose possono avere localizzazioni atipiche. E' auspicabile che l'esame ecocolordoppler sia eseguito da un operatore esperto per ottenere informazioni diagnostiche affidabili.

***Raccomandazione grado 1A: L'ecocolordoppler è consigliabile come esame diagnostico non invasivo di primo livello in tutti i pazienti affetti da una malformazione venosa.***

#### **Rx standard**

L'esame Rx standard è utile per evidenziare la presenza di fleboliti nei tessuti molli e per studiare eventuali anomalie scheletriche associate, eseguendo misurazioni di lunghezza delle estremità.

#### **Risonanza magnetica**

La risonanza magnetica consente di confermare la tipologia di una malformazione venosa, di valutare l'estensione e l'infiltrazione dei tessuti nelle forme extratronicolari, di evidenziare i circoli venosi di drenaggio. (16)

I vasi venosi displasici si presentano tipicamente come aree lacunari iso-ipointense nella sequenze T1 pesate e iperintense nelle sequenze T2 pesate e dopo soppressione del segnale del tessuto adiposo. Dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico si osserva un caratteristico *enhancement* con eventuale presenza di livelli fluido-fluido nelle ectasie con ristagno di flusso. Le calcificazioni edoluminali appaiono come aree focali ipointense.

La metodica a "contrasto dinamico" fornisce anche informazioni emodinamiche sulla velocità di flusso all'interno della malformazione. (17)

***Raccomandazione grado 1B: La risonanza magnetica è consigliabile per la valutazione pre-operatoria dell'estensione e dei rapporti anatomici delle malformazioni venose extra-troncolari.***

#### **Tomografia computerizzata**

La tomografia assiale computerizzata è meno valida della risonanza magnetica nelle malformazioni venose extratronicolari. Tuttavia, se eseguita con mezzo di contrasto, può essere utile nello studio delle malformazioni venose troncolari, sia centrali che periferiche, evidenziando stenosi, aplasie, aneurismi venosi, circoli venosi embrionari. (18)

L'esame TC è di grande utilità nelle malformazioni venose cranio-facciali per lo studio dei rapporti con la teca cranica e la ricerca di eventuali comunicazioni venose extra-intracraniche.

***Raccomandazione grado 1B: La tomografia computerizzata con mezzo di contrasto è consigliabile per la valutazione pre-operatoria dell'anatomia delle malformazioni venose troncolari.***

***Raccomandazione grado 1B: La tomografia computerizzata con mezzo di contrasto è consigliabile nelle malformazioni venose cranio-facciali per la ricerca di eventuali vene di drenaggio con comunicazioni extra-intracraniche.***

#### **Angioscintigrafia**

L'angioscintigrafia *total body* con emazie radio-marcate è un esame complementare utile nello screening delle malformazioni venose, soprattutto nelle forme multifocali.



Questo esame fornisce parametri qualitativi e quantitativi sulle malformazioni venose, utili per monitorare sia l'evoluzione naturale che la risposta a trattamenti sequenziali di scleroembolizzazione. Consente inoltre la diagnosi differenziale tra malformazioni venose e linfatiche. (19)

### **Flebografia**

La flebografia è un esame invasivo il cui ruolo nella diagnosi delle malformazioni venose è stato nettamente ridimensionato perché i dati forniti dall'ecocolordoppler e dalla risonanza magnetica, eventualmente integrati dall'angio-TC, sono solitamente sufficienti a ottenere un inquadramento completo. (20)

Tuttavia la flebografia conserva una sua utilità nella pianificazione pre-operatoria di malformazioni venose troncolari complesse, quando occorrono dettagli diagnostici che non si riesce a ottenere con gli esami non invasivi.

Inoltre è impiegata nel monitoraggio intra-operatorio dei trattamenti di scleroembolizzazione percutanea.

La flebografia ascendente consente di valutare la pervietà e l'emodinamica del circolo venoso profondo. La flebografia discendente è utile nello studio dell'incontinenza venosa profonda congenita. La flebografia per puntura diretta permette di valutare il decorso dei tronchi venosi embrionari o le vene di scarico delle malformazioni venose extratroncolari.

***Raccomandazione grado 1B: La flebografia va riservata allo studio pre-operatorio di malformazioni venose complesse o al monitoraggio intra-operatorio dei trattamenti di scleroembolizzazione. L'arteriografia non è di alcuna utilità e va pertanto evitata.***

### **Esami endoscopici**

Nei casi di malformazioni venose cervicali con impegno faringo-laringeo diagnosticato mediante RM è indispensabile eseguire una laringoscopia pre-operatoria per valutare i rischi dell'intubazione e dell'edema post-scleroembolizzazione.

Nelle malformazioni venose pelviche con interessamento delle mucose colon-rettali è necessario effettuare una rettoscopia per valutare l'estensione dei laghi venosi intramucosi.

***Raccomandazione grado 1C: Prima di procedere al trattamento di una malformazione venosa cervicale con potenziale interessamento delle vie aeree, è indispensabile eseguire un esame laringoscopico.***

***Raccomandazione grado 1C: Nelle malformazioni venose del distretto pelvico si raccomanda l'esecuzione di un esame rettoscopico.***

### **Consulti specialistici**

Nelle malformazioni venose localizzate in sedi critiche è molto utile un consulto specialistico. Ad esempio è consigliabile un *videat* neurochirurgico nelle localizzazioni cerebrali, un *videat* otorinolaringoiatrico nelle localizzazioni cervicali, un *videat* oculistico nelle forme oftalmiche, un *videat* ginecologico nelle forme pelviche.

### **Istologia**

Un esame biptico è indicato se esiste un fondato dubbio di diagnosi differenziale con una forma neoplastica.

Le malformazioni venose sono caratterizzate istologicamente da lacune vascolari displasiche a parete sottile con un endotelio piatto monostratificato, in assenza di una significativa attività mitotica endoteliale. (21)

I vasi displasici mostrano caratteristiche tipicamente venose e possono presentare aspetti differenti in relazione alla sede anatomica. Nelle malformazioni venose localizzate nei tessuti molli e nella cute i vasi sono spesso ampi con parete muscolare, talvolta ricca di fibre elastiche, ma sempre priva di lamina elastica interna; nel sistema nervoso la parete può essere sottile o spessa ma comunque fibrosa mentre in sede intraossea è sottile con rare fibre muscolari lisce (22-24). Il rivestimento endoteliale è piatto e monofilare, immunoreattivo ai marcatori endoteliali come CD31 e CD34, mentre è negativo al WT-1 e al GLUT-1 (25-27).

Alcuni vasi displasici possono presentare dilatazioni con assottigliamento della parete e formazione di trombi ematici intraluminali che, con il tempo, vanno incontro ad organizzazione fibrosa, fino alla formazione di fleboliti per precipitazione di sali di calcio.

Alcune malformazioni venose sono accompagnate dalla proliferazione perivascolare di cellule presenti normalmente nei glomi vascolari, simili alle cellule muscolari lisce, e vengono diagnosticate come malformazioni glomovenose o glomangiomi (22).

## **TRATTAMENTO CONSERVATIVO**

### **Elastocompressione**

La terapia elastocompressiva con bendaggi o tutori elastici può essere utile soprattutto nelle malformazioni venose degli arti inferiori, particolarmente nelle forme troncolari con quadri di insufficienza venosa cronica.

### **Medicazioni locali**

Il trattamento con medicazioni topiche si rende necessario nelle malformazioni venose superficiali complicate da lesioni ulcerative cutanee o emorragie.

### **Fisioterapia**

Trattamenti fisioterapici possono essere di ausilio in casi selezionati.

Il linfodrenaggio manuale trova indicazione nelle malformazioni combinate emolinfatice.

L'uso di tutori ortopedici è utile per migliorare la funzionalità e la qualità di vita nelle forme associate ad anomalie scheletriche (ad esempio i plantari correttivi nelle malformazioni venose con dismetrie degli arti inferiori).

### **Psicoterapia**

E' sempre opportuno valutare la necessità di un supporto psicologico, sia per i pazienti che per i familiari, nelle malformazioni venose che inducono deformità o invalidità di grado severo.

### **Terapia farmacologica**

Il trattamento con eparina a basso peso molecolare è indicato nelle malformazioni venose con segni clinici di LIC, specialmente in presenza di bassi livelli di fibrinogenemia, sia per controllare il dolore provocato dai fenomeni trombotici sia per prevenire la progressione verso la DIC. (28)

***Raccomandazione grado 1C: Il trattamento con dosi profilattiche di eparina frazionata è raccomandabile in tutti i pazienti con malformazioni venose che evidenziano: notevole***

***estensione, presenza di vene embrionarie, segni clinici di LIC o di grave stasi venosa, alterazioni trombofiliche.***

## **TRATTAMENTO INVASIVO**

Il trattamento invasivo di una malformazione venosa è indicato in presenza di alterazioni cliniche o complicanze di grado severo: emorragie, insufficienza venosa cronica, dolore invalidante, deficit funzionali, deformità estetiche, sindrome osteo-angiodistrofica (specialmente durante la crescita), compromissione di organi vitali, tromboembolie. (29)

### **Scleroembolizzazione**

La scleroembolizzazione costituisce la metodica più diffusa nel trattamento delle malformazioni venose, in quanto consente di ottenere buoni risultati con una bassa morbilità.

Consiste nell'iniezione percutanea di vari agenti sclerosanti allo scopo di ottenere l'occlusione dei vasi displasici e la distruzione del loro endotelio.

Può essere eseguita su guida ecografica o fluoroscopica. L'ecografia è utile nella fase della puntura percutanea per localizzare la malformazione e controllare la posizione dell'ago. La fluoroscopia consente di monitorare la diffusione dell'agente sclerosante, opportunamente miscelato a un mezzo di contrasto, all'interno della malformazione e nei vasi di drenaggio.

L'etanolo è l'agente sclerosante più potente ed efficace nel trattamento delle malformazioni venose, in cui costituisce il *gold standard*. (30)

Tuttavia l'uso dell'etanolo è gravato da un elevato tasso di morbilità. Le complicanze più frequenti sono: ulcerazioni cutanee, neuropatie e tromboembolie. Il rischio è maggiore nelle malformazioni venose localizzate in sede muco-cutanea, in prossimità di nervi periferici o in regioni acrali. Si consiglia di non superare la dose di 1-2 ml/Kg.

E' consigliabile che la sclerosi con etanolo sia praticata esclusivamente da personale esperto, preferibilmente sotto guida flebografica. Essendo l'iniezione di etanolo molto dolorosa, è necessaria un'anestesia loco-regionale o generale.

Recentemente è stato prodotto un etanolo-gel, con l'aggiunta di etil-cellulosa, che offre il vantaggio di aumentare l'efficacia locale riducendo la dose di etanolo e conseguentemente la morbilità. (31,32)

Il polidocanolo (1-3%) e il sodiotetradecilsolfato (0,2-3%) sono agenti sclerosanti alternativi nel trattamento delle malformazioni venose, utilizzati soprattutto per la loro bassa morbilità. Vengono somministrati prevalentemente in forma di schiuma, meglio se sotto controllo ecografico. (33-35) Trovano indicazione specialmente nelle malformazioni venose a localizzazione superficiale, cutanea o mucosa.

Questi agenti sclerosanti consentono di ottenere risultati clinici soddisfacenti riducendo il rischio di effetti collaterali cutanei o neurologici. Il limite principale è l'elevata incidenza di recidive a distanza, in confronto all'etanolo. Va segnalato inoltre un rischio elevato di complicanze neurologiche su base embolica nei pazienti con pervietà del forame ovale o altri *shunts* destra-sinistra.

### **Laserterapia**

La laserterapia può svolgere un ruolo complementare nel trattamento ablativo delle malformazioni venose. Può essere eseguita con l'impiego di metodiche diversificate in base alla sede e all'estensione della malformazione venosa.

Possono essere utilizzate diverse lunghezze d'onda (laser a diodi con lunghezza d'onda tra 1310 e 1470 nm o laser Nd:YAG con lunghezza d'onda 1064 nm). Si distinguono le seguenti metodiche di applicazione:

- transdermica nelle malformazioni cutanee o mucose (specialmente del cavo orale)
- interstiziale nelle forme sottocutanee o profonde
- endoscopica nelle forme viscerali
- endovascolare nel trattamento di malformazioni venose troncolari, soprattutto per l'occlusione di vene embrionarie come la vena marginale. (36,37)

La procedura di fotocoagulazione laser endovascolare viene eseguita per via percutanea mediante inserimento endoluminale di una fibra nuda. Il laser più comunemente utilizzato con questa metodica è il laser a diodi. La potenza massima consigliata è variabile da 10 a 15 W in base al calibro del vaso incannulato.

E' consigliabile eseguire la procedura sotto monitoraggio ecografico per l'elevato rischio di perforazione della parete venosa e conseguente fuoriuscita della fibra con danno fototermolitico dei tessuti adiacenti.

### **Chirurgia non vascolare**

Si tratta di interventi di chirurgia ortopedica o di chirurgia plastica finalizzati alla correzione delle anomalie scheletriche o cosmetiche che costituiscono effetti secondari di una malformazione venosa. (38) Talora vengono praticati simultaneamente agli interventi vascolari in un'unica sessione.

Le dismetrie degli arti di grado severo (superiori a 3 cm) possono essere corrette in età pediatrica con un intervento di epifisiodesi. In età adulta, dopo il consolidamento delle epifisi ossee, si può ricorrere a interventi di osteotomia o di allungamento osseo secondo Ilizarov.

### **Chirurgia vascolare**

Si tratta di interventi che mirano a correggere le alterazioni emodinamiche presenti nei pazienti con malformazioni venose e vengono classificati in ablativi e ricostruttivi.

### **CHIRURGIA ABLATIVA**

L'exeresi chirurgica, sia come procedura isolata che combinata con la scleroterapia, costituisce la metodica più efficace di trattamento delle malformazioni venose extra-troncolari in tutti i casi in cui è possibile asportare la lesione in maniera radicale. (39) L'indicazione principale è rappresentata dalle malformazioni focali e circoscritte, sia nelle localizzazioni superficiali cutaneo-mucose che nelle forme sottofasciali coinvolgenti un singolo ventre muscolare o nelle forme intraarticolari, in particolare del ginocchio.

Tuttavia l'asportazione chirurgica è gravata da una morbidità elevata, soprattutto nelle malformazioni venose molto estese e infiltranti, in cui è descritto un rischio significativo di emorragie, lesioni neurologiche e recidive. Nelle forme complesse il rischio di complicanze può essere ridotto, se possibile, con un approccio chirurgico in sessioni multiple.

L'asportazione chirurgica rappresenta il *gold standard* nel trattamento delle malformazioni venose troncolari con persistenza di vene embrionarie, come la vena marginale. (40) Generalmente si esegue un'asportazione plurisegmentaria mediante microincisioni cutanee multiple lungo il decorso della vena anomala. Lo stripping è attuabile ma è gravato da un rischio emorragico elevato.

La rimozione delle vene embrionarie dovrebbe essere eseguita precocemente in età pediatrica, al fine di prevenire lo sviluppo di una sindrome osteo-angiodistrofica. L'asportazione chirurgica dei tronchi embrionari è controindicata nei casi in cui coesistono atresie del circolo venoso profondo, che devono essere accuratamente indagate per evitare il rischio di gangrena flebostatica da perdita del circolo vicariante.

**Raccomandazione grado 1C: L'asportazione chirurgica delle vene embrionarie va eseguita il più precocemente possibile per prevenire la sindrome osteo-angiodistrofica.**

**Raccomandazione grado 1B: L'asportazione chirurgica delle vene embionarie è controindicata in presenza di atresie dell'asse venoso profondo, per cui si raccomanda un accurato studio pre-operatorio dell'intero circolo venoso.**

#### CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA

La chirurgia ricostruttiva trova indicazione in varie forme di malformazioni venose troncolari.

L'escissione chirurgica costituisce la metodica più semplice ed efficace nel trattamento di setti o membrane venose congenite intraluminari.

La resezione chirurgica totale seguita da innesto / trasposizione venosa oppure la resezione chirurgica parziale seguita da un'endorrafia trovano indicazione negli aneurismi congeniti delle vene profonde (come la poplitea o la femorale superficiale) per prevenire possibili complicanze tromboemboliche.

Vari interventi di valvuloplastica interna o esterna sono stati descritti per il trattamento delle ipoplasie valvolari. La trasposizione di segmenti venosi valvolati o l'impianto percutaneo di protesi valvolari sono state proposte per la correzione delle agenesie valvolari.(41)

L'angioplastica percutanea transluminale, eventualmente completata dall'impianto di uno stent endovascolare, si è dimostrata efficace nel trattamento di steno-ostruzioni congenite delle vene profonde (come la vena iliaca o la vena cava inferiore). (42)

**Raccomandazione grado 1B: L'indicazione al trattamento invasivo di una malformazione venosa richiede un attento bilancio dei prevedibili benefici (estetici, funzionali, psicologici) e dei potenziali rischi correlati all'intervento.**

**Raccomandazione grado 1C: La scelta della strategia terapeutica dev'essere basata su un approccio multidisciplinare e su un'accurata valutazione complessiva del singolo caso clinico.**

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrows P, Gloviczki P, Huang, Y, Laredo J, Loose DA, Markovic J, Mattassi R, Parsi K, Rabe E, Rosenblatt M, Shortell C, Stillo F, Vaghi M, Villavicencio L, Zamboni P Guideline diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP) International Angiology 2014
2. Lee BB Current concept of venous malformation (VM) Phlebology 2003; 43:197-203
3. Bastide G, Lefebvre D Anatomy and organogenesis and vascular malformations In: Belov S, Loose DA, Weber J, editors. Vascular Malformations. Reinbek: Einhorn-Press Verlag GmbH; 1989:20-22
4. Belov S Classification of congenital vascular defects Int Angiol 1990; 9:141-146.
5. Lee BB, Laredo J, Lee TS et al Terminology and classification of congenital vascular malformations Phlebology (2007) 22: 249 – 252
6. Belov S Congenital agenesis of the deep veins of the lower extremity: surgical treatment J Cardiovasc Surg 1972; 13: 594
7. Zamboni P, Cossu A, Carpanese L, Simonetti G, Massarelli G, Liboni A The so called venous aneurysms Phlebology 1990; 5:45-50

8. Vollmar JF, Voss E *Vena marginalis lateralis persistens* Vasa 1979; 8:192
9. Tasnadi G. *Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations* Semin Vasc Surg 1993; 6:200–3.
10. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB *Molecular genetics of vascular malformations* Matrix Biol 2001; 20(5-6):327–335.
11. Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, Perdu J, Wassef M, Drouet L *Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients* Arch Dermatol 2008; 144(7):861–867
12. Dompnmartin A, Acher A, Thibon P, et al *Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations* Arch. Dermatol. 2008; 144: 873–7
13. Mattassi R, Vaghi M *Vascular bone syndrome-angio-osteodystrophy: Current Concept* Phlebology 2007; 22: 287-290
14. Huiras EE, Barnes CJ, Eichenfield LF, et al *Pulmonary thromboembolism associated with Klippel-Trenaunay syndrome* Pediatrics 2005; 116(4):596- 600
15. Lee BB, Mattassi R, Choe YH, Vaghi M, Ahn JM, Kim DI, Huh SH, Lee CH, Kim DY *Critical Role of Duplex Ultrasonography for the Advanced Management of a Venous Malformation (VM)* Phlebology 2005; 20:28-37
16. Kern S, Niemeyer C, Darge K, Merz C, Laubenberger J, Uhl M *Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations* Acta Radiol 2000 Sep; 41(5):453-7
17. Lidsky M, Spritzer C, Shortell C *The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations* J Vasc Surg. 2012; 56(3): 757–64
18. Elsayes KM, Menias CO, Dillman JR, Platt JF, Willatt JM, Heiken JP *Vascular malformation and hemangiomatosis syndromes: spectrum of imaging manifestations* Am J Roentgenol 2008 May; 190(5):1291-9
19. Lee BB, Mattassi R, Kim BT, Kim DI, Ahn JM, Choi JY *Contemporary diagnosis and management of venous and AV shunting malformation by whole body blood pool scintigraphy (WBBPS)* Int. Angiol. 2004; 23(4):355-67
20. Stillo F, Falappa PG, Conti G, Damia S, Scicchitano G, Bianchini G, Nicodemi EM, Ianni G, Puddu P: *Venous malformations. Progresses in diagnostics and therapy.* Flebologia 1996; 7: 127-35
21. Gupta A, Kozakewich H *Histopathology of vascular anomalies* Clin Plast Surg. 2011 Jan; 38(1):31-44
22. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F *WHO classification of tumors of soft tissue and bone (4<sup>th</sup> edition 2013)*
23. Ironside JW, Moss TH, Louis DN, Lowe JS, Weller RO *Diagnostic pathology of nervous system tumours* Churchill Livingstone 2002
24. Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G, Alomari AI, Richewsky J, Fishman SJ, Mulliken JB, Kozakewich HPW *Vascular lesions of bone in children, adolescent, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification* Virchows Arch 2009; 454:161-79
25. Miettinen M *Immunohistochemistry of soft tissue tumours, review with emphasis on 10 markers* Histopathology 2014 Jan; 64(1):101-18
26. Al Dhaybi R, Powell J, McCUaig C, Kokta V *Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases* J Am Acad Dermatol 2010; 63:1052-7

27. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31:11-22
28. Dompmmartin A, Acher A, Thibon P, et al Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 873–7
29. Lee BB, Do YS, Byun HS, Choo IW, Kim DI, Huh SH Advanced management of venous malformation with ethanol sclerotherapy: mid-term results *J Vasc Surg* 2003; 37(3):533-8
30. Lee BB, Kim DI, Huh S, Kim HH, Choo IW, Byun HS, et al New experiences with absolute ethanol sclerotherapy in the management of a complex form of congenital venous malformation *J Vasc Surg* 2001; 33:764-72
31. Dompmmartin A, Blaizot X, Théron J, Hammer F, Chene Y et al Radio-opaque ethylcellulose-ethanol is a safe and efficient sclerosing agent for venous malformations *Eur Radiol* 2011; 21:2647–56
32. [Schumacher M](#), [Dupuy P](#), [Bartoli JM](#), [Ernemann U](#), [Herbreteau D](#), [Ghienne C](#), [Guibaud L](#), [Loose DA](#), [Mattassi R](#), [Petit P](#), [Rössler JK](#), [Stillo F](#), [Weber J](#) Treatment of venous malformations: first experience with a new sclerosing agent, a multicenter study *Eur J Radiol* 2011 Dec; 80(3): 366-72
33. Blaise S, Charavin-Cocuzza M, Riom H et al Treatment of low-flow vascular malformations by ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol foam: 24 cases and literature review *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41(3): 412-7
34. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations *J Vasc Surg* 2008; 47:578-84
35. Cavezzi A, Parsi K Complications of Foam Sclerotherapy *Phlebology* 2012; 27(1):46-51
36. Scherer K, Waner M Nd:YAG lasers 1.064 nm in the treatment of venous malformations of the face and neck: challenges and benefits *Lasers Med Sci* 2007 Jun; 22(2):119-26
37. Sidhu MK, Perkins JA, Shaw DW, Bittles MA, Andrews RT Ultrasound-guided endovenous diode laser in the treatment of congenital venous malformations: preliminary experience *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:879–84
38. Belov St, Loose DA Surgical treatment of congenital vascular defects *Int Angiol* 1990; 9(3):175-82
39. Roh YN, Do YS, Park KB, Park HS, Lee BB, Kim YW, Pyon JK, Lim SY, Mun GH, Kim DI The results of surgical treatment for patients with venous malformations *Ann Vasc Surg* 2012 Jul; 26(5):665-73
40. Mattassi R, Vaghi M Management of marginal vein: current issues *Phlebology* 2007; 22:283-6
41. Perrin M Surgery for deep venous reflux in the lower limb *J Mal Vasc* 2004 May; 29(2):73-87
42. Raju S, Neglén P Stents for chronic venous insufficiency: why, where, how and when *J Miss State Med Assoc* 2008; 49:199-205

# MALFORMAZIONI LINFATICHE

A cura di: Pietro Dalmonte (coordinatore), Corradino Campisi, Laura Moneghini

## 1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE (ISSVA Amburgo, 1988 – Roma, 1996)

Le malformazioni linfatiche (ML) sono errori embriogenetici della linfangiogenesi che si suddividono ulteriormente in due sottogruppi (Classificazione di Amburgo) in base ad un criterio sia anatomico sia embriologico: forme Extratronicolari e forme Troncolari.

ML Extratronicolari: sono residui embrionari dovuti ad arresto di sviluppo nelle fasi precoci dell'embriogenesi. Si tratta di tessuto vascolare "immaturato" di tipo mesenchimale che conserva la potenzialità di crescita se stimolato (menarca, gravidanza, terapie ormonali, traumi, infezioni, chirurgia)

ML Troncolari: sono errori degli stadi più tardivi della angiogenesi. Si tratta di tessuto vascolare "maturo" che ha perduto la potenzialità di crescita quando stimolato.

Distingueremo quindi:

- ML extratronicolari: *a) macrocistiche (sinonimo vecchia classificazione: igroma cistico)*  
*b) microcistiche (sinonimo vecchia classificazione: linfangioma)*  
*c) combinate (micro- e macro-cistico)*
- ML troncolari: *linfedema primario*
- ML sindromiche: *a) S. Hennekam*  
*b) S. Gorham Stout*  
*c) S. Linfedema-colestasi*  
*d) GLA (generalized lymphatic anomaly)*

### 1bis. Nuova Classificazione ISSVA (Melbourne, Aprile 2014)

- a) Malformazioni linfatiche comuni (cistiche)
  - *macrocistiche*
  - *microcistiche*
  - *miste*
- b) Anomalia linfatica generalizzata (GLA)
- c) Malformazioni linfatiche della Sindrome di Gorham-Stout
- d) Malformazioni linfatiche troncolari: linfedema primario
  - *Morbo di Nonne-Milroy*
  - *Linfedema primario ereditario*
  - *Linfedema -distichiasi*
  - *Ipotricosi- linfedema-telangectasia*
  - *Linfedema primario con mielodisplasia*
  - *Anomalia linfatica primaria generalizzata (Sindrome di Hennekam)*
  - *Microcefalia con o senza corioretinopatia e linfedema*
  - *Linfedema e atresia coanale*
- e) Altre forme

## 2. ETIOLOGIA

L'etiologia delle ML è ancora sconosciuta. Al momento non è ancora possibile un approccio genetico con l'eccezione del linfedema primario, in quanto le ML si manifestano in modo sporadica



senza trasmissione ereditaria. Soltanto nel linfedema primario sono stati identificati almeno un gene aberrante per tutte le forme note (vedi nuova classificazione).

### **3. Malformazioni Linfatiche Extratronicolari (o Semplici) di tipo macrocistico (MLET-MC)**

#### **3.1 Quadro clinico**

E' correlato a volume, sede della lesione e complicanze emorragico/infiammatorie ed infettive. Le sedi più frequenti sono collo, regione ascellare, volto, parete toracica. Tendenza a graduale incremento volumetrico nel corso degli anni.

#### **3.2 Diagnosi**

La prima diagnosi (o sospetto diagnostico) è sempre clinica; la certezza della diagnosi si raggiunge con l'ecocolorDoppler e la risonanza magnetica (RM) o TC.

- EcocolorDoppler: esclude la presenza di anomalie vascolari arteriose e/o venose e di lesioni solide. L'aspetto è quello di cavità cistiche, uni- multi-camerale, delimitate da setti fibrosi iperecogeni e con segnale ecogenico di tipo fluido all'interno; assenza di vascolarizzazione all'interno della lesione e presente soltanto nei setti all'esame Doppler.

Possibilità di diagnosi prenatale (ecografica) dal secondo trimestre di gravidanza.

##### ***Raccomandazione Classe I; Livello Evidenza A.***

- Risonanza magnetica: conferma la diagnosi clinico-ecografica, valuta l'estensione, le dimensioni e i rapporti anatomici della malformazione. Deve essere effettuata con mdc per la diagnosi differenziale con le malformazioni venose e, più raramente, con le lesioni proliferative dei tessuti molli. Va sempre effettuata prima delle procedure terapeutiche con la sola esclusione delle localizzazioni piccole e superficiali, per le quali è sufficiente l'ecocolorDoppler.

##### ***Raccomandazione Classe I; Livello di Evidenza A***

- TC con mezzo di contrasto: consente di confermare la diagnosi ma non fornisce tutte le informazioni della RM (indagine alternativa alla RM, ma di seconda scelta).

##### ***Raccomandazione Classe II A; Livello di Evidenza B***

- Indagini strumentali invasive: linfografia tradizionale, linfografia per puntura diretta, linfo-scintigrafia, angiografia non trovano indicazione.

##### ***Raccomandazione Classe III; Livello di Evidenza C***

- Biopsia: è raramente indicata ai fini diagnostici, ma va effettuata ogni volta che le indagini strumentali (Eco, RM, TC) non consentono la diagnosi di certezza.

#### **3.3 Terapia**

In assenza di sintomi, evolutività e problematiche funzionali, si può differire il trattamento terapeutico dopo i due anni di età.

L'approccio terapeutico di prima scelta è la scleroterapia per puntura diretta eco guidata in anestesia generale. In genere non è necessario il controllo flebografico. Nelle malformazioni cistiche di dimensioni contenute e nell'adulto la procedura di scleroterapia può essere effettuata a paziente sveglio. (10, 11, 12, 13)

Le forme monocamerale sono quelle che maggiormente si avvantaggiano della scleroterapia. Gli agenti sclerosanti utilizzati sono: OK 432 (picibanil), alcool, bleomicina, doxiciclina tetraciclina, polidocanolo, sodio tetradecil-solfato: questi ultimi due anche sotto forma di "foam" (o "mousse", o "schiuma"), attraverso una preparazione che prevede la loro miscelazione con O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, con la possibilità di ottenere effetti terapeutici migliori, con quantità e concentrazioni inferiori di agente sclerosante.

Il tipo di agente sclerosante deve essere scelto in base all'esperienza del Centro e dell'operatore (la scelta è strettamente operatore-dipendente).

##### ***Raccomandazione Classe I; Livello di Evidenza A***

Le complicanze più severe sono causate dall'impiego dell'alcool come agente sclerosante; i danni maggiori riguardano la cute, le mucose ed i nervi periferici; si raccomanda uno speciale training per l'uso dell'alcool ai fini di minimizzare la morbidità.

La recidiva o il risultato parziale costituiscono il problema maggiore della scleroterapia nel lungo termine, mentre a breve e medio termine i risultati sono in genere favorevoli. La procedura può essere ripetuta

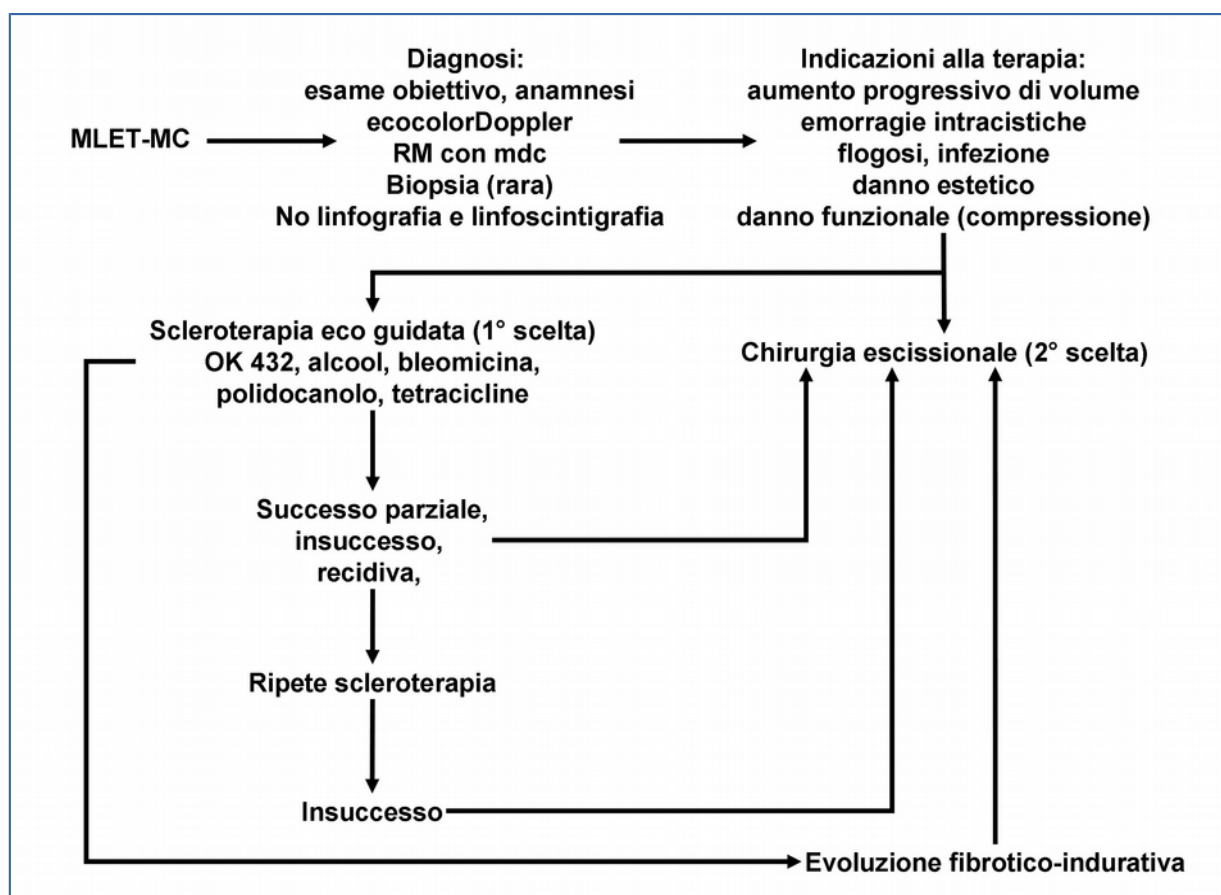
Il trattamento di seconda scelta è la chirurgia escissionale. Essa trova indicazione per le malformazioni che non rispondono in modo favorevole alla scleroterapia.

#### ***Raccomandazione Classe I; Livello di Evidenza A***

La scleroterapia e la chirurgia possono essere impiegate in maniera combinata o sequenziale nel trattamento delle malformazioni linfatiche, in rapporto all'esperienza personale.

### **3.4 Follow up**

In genere si raccomanda un controllo clinico post-procedurale a distanza di una-tre settimane. Controllo ecografico 6-12 settimane dopo la procedura. Sulla base dell'esito dell'ecografia si valuta la necessità di ulteriore tappa terapeutica preceduta o meno da rivalutazione RM.



### **Malformazioni Linfatiche Extratranunculari (o Semplici) di tipo microcistico (MLET-mC)**

#### **4.1 Quadro clinico e Diagnosi**

Clinicamente si presentano come lesioni multiple superficiali di tipo vescicolare della cute, sottocute, lingua e mucose del cavo orale, regione genitale, congiuntive; sono evolutive, infiltranti i tessuti superficiali, sintomatiche (dolore, prurito, piccoli sanguinamenti). Spesso si associano a componenti malformative di tipo capillare e/o venulare .

Più raramente hanno localizzazioni profonde (mediastino, retroperitoneo) ed ancora più raramente ossee.

Nessuna possibilità di diagnosi prenatale.

L'ecografia è utile ai fini della diagnosi differenziale e per evidenziare componenti malformative macrocistiche associate o profonde. La RM conferma la diagnosi, consente il bilancio di estensione della lesione, evidenzia le componenti malformative più profonde ed ossee.

**Raccomandazione Classe I; Livello di Evidenza A**

Le indagini strumentali invasive (angiografia e linfografia) non trovano indicazione.

**Raccomandazione Classe III; Livello di Evidenza C**

#### 4.2 Terapia

Le strategie terapeutiche si basano su impiego di laser, scleroterapia di superficie, ablazione mediante utilizzo di radiofrequenza, escissione chirurgica. Tutte queste opzioni terapeutiche consentono in genere solo risultati parziali o temporanei, con la sola esclusione delle malformazioni di modesta estensione, nelle quali si può ottenere un risultato definitivo.

- **Laser:** consentono i migliori risultati il laser CO<sub>2</sub> ed il Neodimio YAG laser di superficie o interstiziale. Gli esiti sfavorevoli più frequenti sono la cicatrice e la recidiva locale.

**Raccomandazione Classe II A; Livello di Evidenza B**

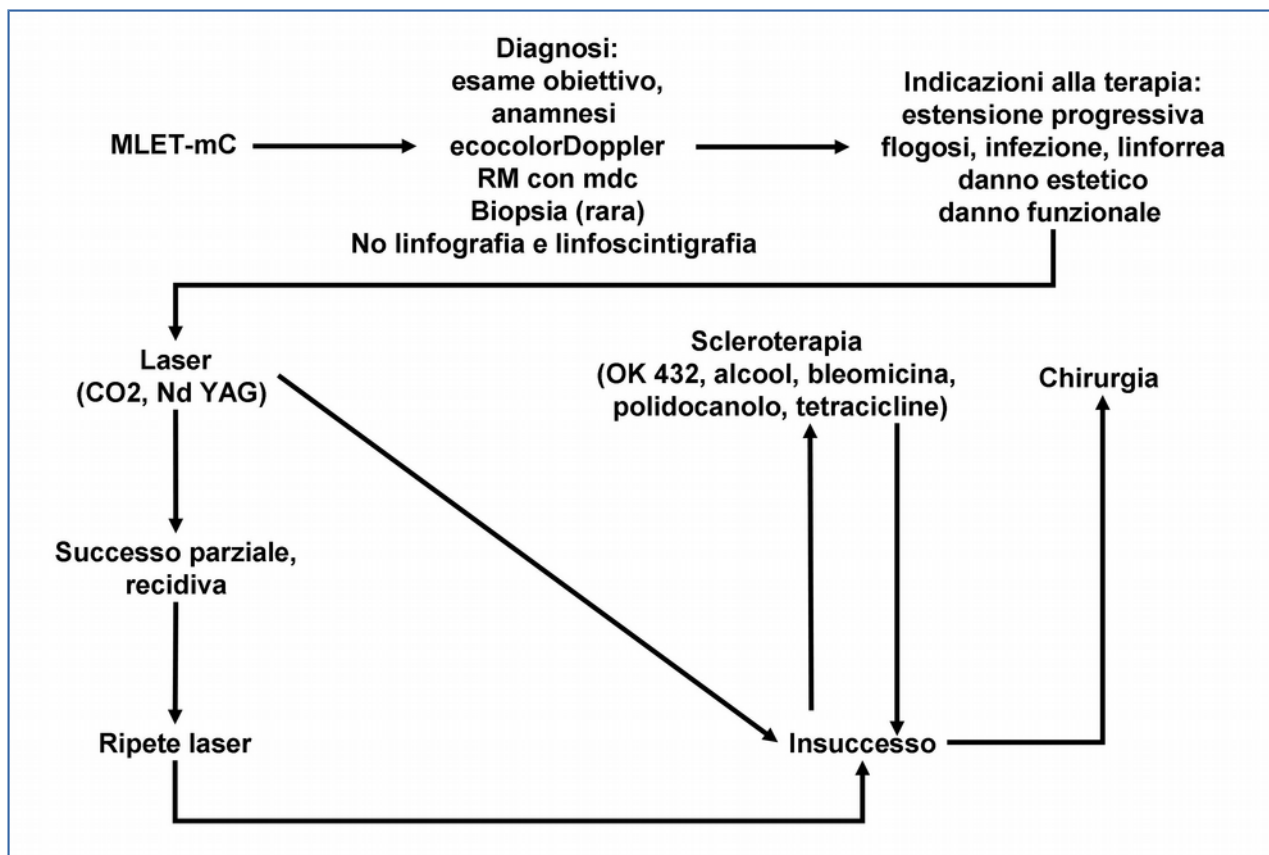
- **Chirurgia:** prevede la rimozione di porzioni di cute e sottocute infiltrate dalla malformazione, per cui può richiedere l'impiego di innesti cutanei, lembi di rotazione, espansori cutanei. Nei casi meno frequenti di ipertrofia tissutale (del pannicolo adiposo sottocutaneo), la chirurgia escissionale è indicata per la riduzione del volume della lesione.

Le maggiori complicanze della chirurgia sono la linforrea, la difficoltà di cicatrizzazione delle ferite chirurgiche con formazione di cheloidi, la recidiva.

**Raccomandazione Classe II A; Livello di Evidenza B**

- **Scleroterapia:** risultati in genere poco favorevoli. Le complicanze sono ulcerative immediate e cicatriziali a distanza.

**Raccomandazione Classe II B; Livello di Evidenza C**



#### 4.3 Follow-up

E' clinico nella maggioranza dei casi. Indagine RM (o, in subordine TC con contrasto) nelle localizzazioni cervico-mediastiniche e retro peritoneali.

## **5. Malformazioni Linfatiche Extratronicolari (o Semplici) di tipo misto macro-micro-cistico (MLET-mMC)**

### **5.1 Diagnosi**

L'associazione è molto frequente, e si estrinseca clinicamente con localizzazioni sia superficiali sia profonde. Valgono le stesse considerazioni riportate nei due capitoli precedenti.

### **5.2 Scleroterapia.**

Vedi i due capitoli precedenti.

### **5.3 Terapia chirurgica**

Indicazioni chirurgiche principali e relative difficoltà dipendono dalla sede.

Distinguiamo:

- **ML cervicomediatiniche** con deviazione/compressione delle vie aeree: chirurgia escissionale preceduta da scleroterapia o in combinazione a scleroterapia. Occorre prevedere la tracheotomia preoperatoria. L'accesso chirurgico può essere cervicale antero-laterale (lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo) o sternotomico o combinato.
- **ML giganti** ed evolutive del neonato, in genere localizzate a livello cervicale o ascellare con estensione all'emittoce omolaterale: chirurgia escissionale talvolta preceduta da scleroterapia o in combinazione a scleroterapia. Occorre prevedere l'eventuale tracheotomia preoperatoria.
- **ML linguali, labiali ed endorali**: Laserterapia (con laser CO2) per le mucose labiali ed endorali, in preparazione o associata alla chirurgia; chirurgia escissionale-riduttiva in combinazione o dopo scleroterapia. Prevedere la tracheotomia preoperatoria.
- **ML fronto-temporo-orbitarie**: chirurgia escissionale (preceduta o meno da scleroterapia) attraverso incisioni coronali.
- **ML palpebrali superiori/sopraccigliari** a rischio oftalmologico: chirurgia escissionale; preferibilmente incisione lungo il solco tarsale superiore.
- **ML della guancia**: scleroterapia per tappe; successiva eventuale chirurgia escissionale attraverso incisioni pre-auricolari o lungo il solco naso labiale o a per via endorale; mappaggio intraoperatorio del nervo facciale e/o impiego di elettrostimolatore.
- **Localizzazioni ossee**: le procedure osteotomiche ed ortognatiche vanno effettuate preferibilmente dopo la pubertà. Occorre escludere la Sindrome di Gorham.

***Raccomandazione Classe IIA; Livello di Evidenza C***

### **5.4 Laserterapia**

Il laser (CO2 o Nd YAG) si utilizza preferibilmente per trattare le localizzazioni malformative mucosali e cutanee in genere.

***Raccomandazione Classe IIA; Livello di Evidenza B***

## **BIBLIOGRAFIA**

### ***- Clinica e diagnosi -***

1. 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 Jan;23(1):149-52*
2. Lee BB, Villavicencio JL.: *Primary lymphoedema and lymphatic malformation: are they the two sides of the same coin? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 May;39(5):646-53*

3. Balakrishnan K, Perkins J.: Management of head and neck lymphatic malformations. *Facial Plast Surg.* 2012 Dec;28(6):596-602
4. Wiegand S, Ott A, Zimmermann AP, Wilhelm T, Eivazi B, Werner JA.: Localization of lymphatic malformations of the neck. *Lymphat Res Biol.* 2013 Jun;11(2):101-3
5. Prajapati HJ, Martin LG, Patel TH Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. Mulligan PR,. *Br J Radiol.* 2014 Mar;87(1035):2013

**- Diagnosi prenatale-**

6. Surico D, Amadori R, D'Ajello P, Vercellotti E, Surico N. Antenatal diagnosis of fetal lymphangioma by ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jun;168(2):236
7. Koelblinger C, Herold C, Nemec S, Berger-Kulemann V, Brugger PC, Koller A, Tonnhofer U, Bettelheim D, Prayer D.J. Fetal magnetic resonance imaging of lymphangiomas. *Perinat Med.* 2013 Jul;41(4):437-43
8. Cozzi DA, Olivieri C, Manganaro F, Savelli S, Giancotti A, Manganaro L. Fetal abdominal lymphangioma enhanced by ultrafast MRI. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):46-50

**- Scleroterapia -**

9. Bloom DC, Perkins JA, Manning SC. Management of lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;12(6):500-4
10. Burrows PE, Mason KP.: Percutaneous treatment of low flow vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2004 May;15(5):431-45
11. Wheeler JS, Morreau P, Mahadevan M, Pease P. OK-432 and lymphatic malformations in children: the Starship Children's Hospital experience. *ANZ J Surg.* 2004 Oct;74(10):855-8
12. Alomari AI, Karian VE, Lord DJ, Padua HM, Burrows PE.: Percutaneous sclerotherapy for lymphatic malformations: a retrospective analysis of patient-evaluated improvement. *J Vasc Interv Radiol.* 2006 Oct;17(10):1639-48
13. Peters DA, Courtemanche DJ, Heran MK, Ludemann JP, Prendiville JS. : Treatment of cystic lymphatic vascular malformations with OK-432 sclerotherapy. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Nov;118(6):1441-6
14. Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, Padua HM, Lord DJ, Sylvia MB, Fishman SJ, Mulliken JB.: Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(3-4):209-16
15. Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S.: Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. *J Craniofac Surg.* 2009 Jul;20(4):1159-62
16. Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, Bauman NM, Sato Y, Smith RJ; OK-432 Collaborative Study Group.: Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations. *Laryngoscope.* 2009 Jan;119(1):107-15

17. Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL Jr, Hoffer FA, Egbert MA.: *Lymphatic malformations: review of current treatment. Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jun;142(6):795-803
18. Churchill P, Otal D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton JM.: *Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. J Pediatr Surg.* 2011 May;46(5):912-22
19. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Werner JA.: *Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. Head Neck.* 2011 Nov;33(11):1649-55
20. Burrows PE.: *Endovascular treatment of slow-flow vascular malformations. Tech Vasc Interv Radiol.* 2013 Mar;16(1):12-21
21. Motz KM, Nickley KB, Bedwell JR, Yadav B, Guzzetta PC, Oh AK, Bauman NM. *OK432 Versus Doxycycline for Treatment of Macrocystic Lymphatic Malformations. M. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014 Feb;123(2):81-8
22. Ha J, Yu YC, Lannigan F *A review of the management of lymphangiomas. Curr Pediatr Rev.* 2014;10(3):238-48
23. Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, Elliott MJ, Hartley BE. *Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Mar;136(3):270.
24. Rickert SM, Diallo AM, Scheuermann-Poley C, Otokiti A, Hong M, Chung HY, Waner M. *Lymphatic malformations of the airway. Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Jul;149(1):156-60
25. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, Mandic R, Werner J *Microcystic lymphatic malformations of the tongue: diagnosis, classification, and treatment. A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Oct;135(10):976-83
26. Jamal N, Ahmed S, Miller T, Bent J, Brook A, Parikh S, Ankola A.: *Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: a case series and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Aug;76(8):1127-31
27. Kim DW.: *OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome. Pediatr Radiol.* 2014 Feb; 26
28. Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, Kerr C, Mulliken JB, Greene AK, Fishman SJ, Boyer D, Alomari AI. *Safety and Efficacy of Bleomycin Sclerotherapy for Microcystic Lymphatic Malformation Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Jun 19

**- Chirurgia -**

29. Lee BB, Kim YW, Seo JM, Hwang JH, Do YS, Kim DI, Byun HS, Lee SK, Huh SH, Hyun WS.: *Current concepts in lymphatic malformation. Vasc Endovascular Surg.* 2005 Jan-Feb;39(1):67-81
30. Bajaj Y, Hewitt R, Ifeacho S, Hartley BE.: *Surgical excision as primary treatment modality for extensive cervicofacial lymphatic malformations in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 May;75(5):673-7



31. Edwards PD, Rahbar R, Ferraro NF, Burrows PE, Mulliken JB: *Lymphatic malformation of the lingual base and oral floor. Plast Reconstr Surg.* 2005 Jun;115(7):1906-15.
32. 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 Mar;51(2):98-102
33. Wiegand S, Eivazi B, Bloch LM, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Schulze S, Werner JA.: *Lymphatic malformations of the orbit. Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013 Mar;6(1):30-5
34. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA.: *Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan;140(1):41-5

#### **- Laserterapia -**

35. Huilgol SC, Neill S, Barlow RJ. CO(2) laser therapy of vulval lymphangiectasia and lymphangioma circumscriptum. *Dermatol Surg.* 2002 Jul;28(7):575-7
36. Berwald C, Salazard B, Casanova D, Bardot J, Magalon I. Indications of lasers treatment for lymphatic malformations. *G. Ann Chir Plast Esthet.* 2006 Aug-Oct;51(4-5):429-32
37. Grimmer JF, Mulliken JB, Burrows PE, Rahbar R.: *Radiofrequency ablation of microcystic lymphatic malformation in the oral cavity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Nov;132(11):1251-6
38. Glade RS, Buckmiller LM. O2 laser resurfacing of intraoral lymphatic malformations: a 10-year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Oct;73(10):1358-61.
39. Bloom DC, Perkins JA, Manning SC. Management of lymphatic malformations and macroglossia: results of a national treatment survey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Aug;73(8):1114-8
40. Savas JA, Ledon J, Franca K, Chacon A, Zaiac M, Nouri K.: *Carbon dioxide laser for the treatment of microcystic lymphatic malformations (lymphangioma circumscriptum): a systematic review. Dermatol Surg.* 2013 Aug;39(8):1147-57

## **6. Malformazioni Linfatiche Sindromiche**

### **6.1 Hennekam Syndrome**

Malattia ereditaria rara a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dall'associazione tra linfedema degli arti inferiori, linfangiectasia intestinale, deficit cognitivo e dismorfismi facciali. Il gene-malattia è CCBE1, che codifica per una proteina che lega il collagene e il calcio; tuttavia, non tutti i fenotipi certi di S. di Hennekam presentano mutazioni in CCBE1.

L'esordio clinico avviene durante la prima infanzia. I segni facciali sono caratterizzati da viso piatto, sella nasale ampia, ipertelorismo, epicanto, orecchie a basso impianto. Il deficit cognitivo è molto variabile, anche all'interno della stessa famiglia. La linfangiectasia intestinale può comportare enteropatia proteino-disperdente, edema periferico e ascite. Si può associare linfangiectasia polmonare.

Le anomalie linfatiche possono essere valutate con la linfoscintigrafia con radionuclide, ma la conferma diagnostica necessita di biopsia duodenale.

Le indagini di laboratorio dimostrano ipogammaglobulinemia, ipoalbuminemia, linfopenia, ipersecrezione fecale di alfa-1 antitripsina.

La terapia è sintomatica; molti pazienti necessitano di alimentazione parenterale ed infusioni di albumina. La linfangiectasia polmonare è difficilmente curabile e può progredire inesorabilmente nell'età adulta. Il linfedema può essere evolutivo ed invalidante .

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Kapoor S. Hennekam syndrome: a rare and often ignored cause of intestinal lymphangiectasia. *Endoscopy*. 2014 Jun;46(6):542
2. Musumeci ML, Nasca MR, De Pasquale R, Schwartz RA, Micali G. Cutaneous manifestations and massive genital involvement in Hennekam syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2006 May-Jun;23(3):239-42
3. Forzano F, Faravelli F, Loy A et al. Severe lymphedema, intestinal lymphangiectasia, seizures, and mild mental retardation: further case of Hennekam syndrome with a severe phenotype. *Am J Med Genet* 2002;111:68–70
4. Van Balkom IDC, Alders M, Allanson J et al. Lymphedema-lymphangiectasia-mental retardation (Hennekam) syndrome: a review. *Am J Med Genet* 2002;112:412– 421
5. Erkan T, Kutlu T, Cullu F et al. Hennekam syndrome. *Arch Pediatr* 1998;5:1344 –1346
6. Hennekam RCM, Geerdink RA, Hamel BCJ et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989;34:593–600

#### **6.2 Sindrome di Gorahm Stout**

Malformazione vascolare rara, sporadica, ad etiologia sconosciuta. Si manifesta con osteolisi spontanea e talora massiva, associata a proliferazione vascolare intraossea di piccoli vasi sanguigni a predominanza linfatica, con secondaria distruzione progressiva e riassorbimento dell'osso. Colpisce preferibilmente bambini ed adolescenti, senza differenza tra i sessi. Sono stati descritti meno di 300 casi in letteratura.

La sindrome può interessare una o più ossa, di solito contigue, con un interessamento più frequente di bacino, cingolo scapolare, rachide, coste e ossa del cranio. Si associa interessamento di entità variabile dei tessuti molli, che possono essere infiltrati dalla malformazione vascolare (capillaro-linfatica). Si associa chilotorace nel 40% dei casi.

L'esordio clinico è caratterizzato da dolore, fratture spontanee, chilotorace. La progressione dell'osteolisi può arrestarsi in qualunque momento, ma spesso evolve con la perdita completa del tessuto osseo, che viene sostituito da una banda fibrosa; tale quadro ha suggerito il termine di "sindrome dell'osso fantasma".

La diagnosi è difficile e spesso la si raggiunge per esclusione (diagnosi differenziale con le osteolisi secondarie a infezioni, flogosi, endocrinopatie, processi neoplastici). La conferma diagnostica necessita di biopsia ossea

Al momento non è disponibile nessuna terapia efficace. La presa in carico di questi pazienti è multidisciplinare e comprende la terapia chirurgica, la radioterapia e la terapia medica farmacologica; quest'ultima si basa sul variabile impiego di interferone alfa-2b, rapamicina, bifosfonati (pamidronato, acido zoledronico), cortisone, vitamina D, calcio.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Dellinger MT, Garg N, Olsen BR. Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone*. 2014 Jun;63:47-52



2. Hagendoorn J, Yock TI, Borel Rinkes IH, Padera TP, Ebb DH. Novel molecular pathways in Gorham disease: implications for treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):401-6
3. Yang RH, Chen PC, Chang CP, Wang SJ. Gorham's disease: the disappearing bone. *Clin Nucl Med*. 2013 May;38(5):361-4
4. Kilicoglu ZG, Kizildemir Kis N, Vardar Aker F, Berkman MZ, Simsek MM. Gorham disease of the craniocervical junction: X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Spine J*. 2013 May;13(5):e11-4
5. Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, Fishman SJ, Kozakewich HP, Chaudry G. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly--clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol*. 2013 Jul;42(7):917-24
6. H  ritier S, Donadieu J. Gorham's disease and intra-osseous vascular abnormalities. *Bull Cancer*. 2012 May;99(5):599-604
7. Brodzski N, L  nsberg JK, Dictor M, Gyllstedt E, Ewers SB, Larsson MK, Eklund EA. A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr*. 2011 Nov;100(11):1448-53
8. Heyd R, Micke O, Surholt C, Berger B, Martini C, F  ller J, Schimpke T, Seegenschmiedt MH; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e179-85
9. Venkatramani R, Ma NS, Pitukcheewanont P, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Gorham's disease and diffuse lymphangiomatosis in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):667-70
10. Kiran DN, Anupama A. Vanishing bone disease: a review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan;69(1):199-203
11. Ruggieri P, Montalti M, Angelini A, Alberghini M, Mercuri M. Gorham-Stout disease: the experience of the Rizzoli Institute and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 2011 Nov;40(11):1391-7
12. Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW, Thompson KS. Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon-  : a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Nov;32(8):579-84
13. Avelar RL, Martins VB, Antunes AA, de Oliveira Neto PJ, Andrade ES. Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Mar;74(3):319-22
14. Kose M, Pekcan S, Dogru D, Akyuz C, Ozcelik U, Ozsurekci Y, Gulhan B, Demircin M, Kiper N. Gorham-Stout Syndrome with chylothorax: successful remission by interferon alpha-2b. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Jun;44(6):613-5
15. Lopez-Gutierrez JC, Miguel M, Diaz M, Ros Z, Tovar JA. Osteolysis and lymphatic anomalies: a review of 54 consecutive cases. *Lymphat Res Biol*. 2012 Dec;10(4):164-72.

### 6.3 Sindrome Linfedema-Colestasi

La sindrome colestasi-linfedema (CLS) è una sindrome genetica a trasmissione autosomica recessiva descritta per la prima volta nel 1968 in bambini di famiglie norvegesi. Nota anche come Aagaen's Syndrome, essa è caratterizzata da linfedema degli arti inferiori e colestasi neonatale, che generalmente diventano episodici e meno gravi durante o dopo la prima infanzia. La causa del linfedema è una ipoplasia del sistema collettore linfatico, mentre la causa della colestasi non è ancora nota.

La malattia comporta ritardi di crescita, epatopatia colestatica ad evoluzione cirrotica con ipertensione portale, rachitismo, neuropatie periferiche.

La terapia si basa su diete speciali a base di acidi grassi a catena corta (MCT), derivati di vitamine liposolubili, profilassi con vit K, terapia sintomatica del prurito nei periodi di acuzie.

La prognosi è variabile e dipende dall'entità della colestasi: alcuni pazienti muoiono nella prima infanzia per insufficienza epatica (soprattutto a causa di emorragie da deficit di vitamina K), mentre altri muoiono di cirrosi nella tarda infanzia. Nei casi meno severi, gli episodi ricorrenti di colestasi possono portare a morte per cirrosi nella terza e quarta decade di vita.

Alcuni casi sono stati sottoposti a trapianto di fegato con buon risultato.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Drivdal M, Løken EB, Hagve TA, Bergstad I, Aagaen's. Do patients with lymphoedema cholestasis syndrome 1/Aagaen's syndrome need dietary counselling outside cholestatic episodes? *Clin Nutr.* 2010 Aug;29(4):525-30
2. Drivdal M, Trydal T, Hagve TA, Bergstad I, Aagaen's O. Prognosis, with evaluation of general biochemistry, of liver disease in lymphoedema cholestasis syndrome 1 (LCS1/Aagaen's syndrome). *Scand J Gastroenterol.* 2006 Apr;41(4):465-71
3. Frühwirth M, Janecke AR, Müller T, Carlton VE, Kronenberg F, Offner F, Knisely AS, Geleff S, Song EJ, Simma B, Königsrainer A, Margreiter R, van der Hagen CB, Eiklid K, Aagaen's O, Bull L, Ellemunter H. Evidence for genetic heterogeneity in lymphedema-cholestasis syndrome. *J Pediatr.* 2003 Apr;142(4):441-7
4. Heiberg A. Aagaen's syndrome--lymphedema and intrahepatic cholestasis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 May 30;121(14):1718-9
5. Bull LN, Roche E, Song EJ, Pedersen J, Knisely AS, van Der Hagen CB, Eiklid K, Aagaen's O, Freimer NB. Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagaen's syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet.* 2000 Oct;67(4):994-9
6. Aagaen's O. Hereditary cholestasis with lymphoedema (Aagaen's syndrome, cholestasis-lymphoedema syndrome). New cases and follow-up from infancy to adult age. *Scand J Gastroenterol.* 1998 Apr;33(4):335-45
7. Aagaen's O, Medbø S. Hereditary intrahepatic cholestasis with lymphedema--Aagaen's syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1993 Dec 10;113(30):3673-7141-3

### 6.4 Generalized Lymphatic Anomaly (GLA)

Si tratta di una malformazione di natura linfatica ad estensione somatica, anche indicata come "linfangiomatosi generalizzata cistica" o più semplicemente "linfangiomatosi". Si caratterizza per la presenza di linfatici dilatati che infiltrano l'osso ed i

tessuti molli, con quadri clinici caratterizzati da dolore scheletrico e fratture spontanee. Ha carattere progressivo ed invalidante.

Rispetto alla Sindrome di Gorham-Stout, la componente malformativa intraossea è confinata soltanto alla spungiosa ossea e non vi è osteolisi corticale; la componente malformativa dei tessuti molli adiacente alle localizzazioni ossee non è costante.

Si possono associare versamenti pleurici (chilotorace), localizzazioni linfatiche macrocistiche epato-spleniche e superficiali.

La diagnosi è difficile e, analogamente alla Gorham, la si raggiunge per esclusione. La conferma diagnostica necessita di biopsia.

Non è disponibile nessuna terapia efficace. La presa in carico di questi pazienti è multidisciplinare e comprende terapia chirurgica, radioterapia, terapia farmacologica (rapamicina, bifosfonati, interferone alfa-2b, cortisone, vitamina D, calcio).

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, Fishman SJ, Alomari AI, Chaudry G, Mulliken JB, Trenor CC 3rd. Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):383-8
2. Lala S, Mulliken JB, Alomari AI, Fishman SJ, Kozakewich HP, Chaudry G. Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly-clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol*. 2013 Jul;42(7):917-24

### **Allegato 1) CHILOTORACE PRIMARIO**

#### **Definizione ed eziologia**

Si definisce chilotorace primario (CP) il versamento chiloso nello spazio pleurico. dovuto ad una anomalia di sviluppo dei collettori linfatici toracici, che si configura come malformazione vascolare viscerale di tipo tronculare. L'agenesia/ipoplasia dei collettori linfatici si rende responsabile di una dilatazione del circolo linfatico più periferico (linfangiectasie pleuro-polmonari). Analoga è l'etiologia del molto più raro chilopericardio, di solito coesistente al chilotorace.

#### **Diagnosi**

L'ecografia fetale può dimostrare la presenza di versamento pleurico mono- o bilaterale in utero; se il versamento pleurico risulta isolato in utero, più probabilmente è di natura chilosa.

Dopo la nascita la diagnosi è ecografica e radiologica.

La tappa diagnostica successiva è la toracentesi, che consente la diagnosi di natura chilosa del versamento, oltre a favorire la riespansione del polmone con miglioramento della meccanica respiratoria.

TC ed RM sono indagini complementari, che diventano necessarie nel prosieguo del quadro clinico, in previsione di procedure terapeutiche invasive.

La linfografia e l'infoscintigrafia sono indagini utili (ma non indispensabili), da utilizzare soltanto in previsione di procedure chirurgiche.

***Raccomandazione Classe IIA; Livello di Evidenza C***

#### **Terapia**

La terapia è controversa e non standardizzata.

Nel chilotorace alla nascita, occorre prevedere la possibilità di rianimazione in sala parto.

Il primo obiettivo è ridurre la produzione di linfa e favorire la risoluzione spontanea del "leakage" linfatico endopleurico. L'approccio iniziale è quindi sempre conservativo.

Nei casi di distress respiratorio severo alla nascita sono indicati intubazione tracheale con assistenza ventilatoria, toracentesi e posizionamento di drenaggio toracico, posizionamento di catetere venoso centrale, avvio di alimentazione parenterale totale per un periodo minimo di 2-4 settimane.

Nei casi di distress respiratorio lieve-moderato con mantenimento dell'autonomia respiratoria, è indicato il posizionamento di drenaggio toracico e l'avvio di alimentazione parenterale.

Nel neonato e nel lattante con chilotorace non responsabile di problematiche respiratorie e che consente una normale autonomia respiratoria, il primo approccio terapeutico consiste nella toracentesi associata ad alimentazione parenterale totale (o, in alternativa, a dieta alipidica) per un periodo minimo di 2-4 settimane.

#### ***Raccomandazione Classe IIA; Livello di Evidenza C***

L'alimentazione parenterale totale va associata ad infusione di vasocostrittori splancnici (somatostatina oppure doctetotide in drip) per un periodo medio di 4-6 giorni (e comunque non superiore alle due settimane): Attualmente si preferisce l'octetotide a un dosaggio medio di 4-6 mg/kg/ora.

#### ***Raccomandazione Classe IIB; Livello di Evidenza C***

Dopo 4 settimane di alimentazione parenterale totale ed a polmone riespanso, si inizia dieta orale con acidi grassi a catena corta (MCT), che bypassano il sistema linfatico, quindi riducendo la produzione di linfa.

E' sconsigliabile la ripresa dell'alimentazione in assenza di evidenza (clinica, ecografica e radiologica) di svuotamento completo del cavo pleurico e prima della sospensione della terapia farmacologica.

La dieta con MCT va proseguita per un periodo minimo di due mesi. Nel caso di ricomparsa precoce di versamento chilosio, è indicato almeno un secondo tentativo di terapia conservativa.

#### ***Raccomandazione Classe IIB; Livello di Evidenza C***

L'intervento chirurgico o, in alternativa, le procedure toracoscopiche che devono essere riservate a casi selezionati refrattari a terapia medica, e rappresentano quindi sempre opzioni di seconda scelta.

#### ***Raccomandazione Classe IIB; Livello di Evidenza C***

In toracotomia o in video-toracosopia si possono effettuare le seguenti operazioni: pleurectomia, pleurodesi, elettrocoagulazione e sutura dei punti di maggior gemizio linfatico, legatura del dotto toracico subito sopra il diaframma (con accesso dall'emitorace dx).

Per una migliore localizzazione dei punti di leakage, può essere utile l'imaging linfatico (linfografia o linfo-scintigrafia). Chemioterapia ed irradiazione sono da proscrivere.

#### **Prognosi**

La prognosi del chilotorace congenito è buona nella maggioranza dei casi con trattamento terapeutico conservativo; rara ma possibile anche la risoluzione spontanea,

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Dubin PJ, King IN, Gallagher PG.: Congenital chylothorax. *Curr Opin Pediatr.* 2000 Oct;12(5):505-9
2. Beghetti M, La Scala G, Belli D, Bugmann P, Kalangos A, Le Coultre C.: Etiology and management of pediatric chylothorax. *J Pediatr.* 2000 May;136(5):653-8
3. Carey BE.: Neonatal chylothorax. *Neonatal Netw.* 2001 Mar;20(2):53-5
4. Fishman SJ, Burrows PE, Upton J, Hendren WH.: Life-threatening anomalies of the thoracic duct: anatomic delineation dictates management. *J Pediatr Surg.* 2001 Aug;36(8):1269-72

5. Lee SY, Yang SR, Lee KR.: Congenital pulmonary lymphangiectasia with chylothorax. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2002 Mar;10(1):76-7
6. Rasiah SV, Oei J, Lui K.: Octreotide in the treatment of congenital chylothorax. *J Paediatr Child Health.* 2004 Sep-Oct;40(9-10):585-8
7. Young S, Dalglish S, Eccleston A, Akiernan A, McMillan D.: Severe congenital chylothorax treated with octreotide. *J Perinatol.* 2004 Mar;24(3):200-2
8. Paget-Brown A, Kattwinkel J, Rodgers BM, Michalsky MP.: The use of octreotide to treat congenital chylothorax. *J Pediatr Surg.* 2006 Apr;41(4):845-7
9. Stajich GV, Ashworth L.: Octreotide. *Neonatal Netw.* 2006 Sep-Oct;25(5):365-9
10. Paget-Brown A, Kattwinkel J, Rodgers BM, Michalsky MP.: The use of octreotide to treat congenital chylothorax. *J Pediatr Surg.* 2006 Apr;41(4):845-7
11. Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Salomon R, Bavoux F, Hubert P. : Congenital chylothorax: what is the best strategy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Mar;91(2):F153-4
12. Le Nué R, Molinaro F, Gomes-Ferreira C, Scheib-Brolly C, Escande B, Kühn P, Lacreuse I, Favre R, Becmeur F.: Surgical management of congenital chylothorax in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2010 Sep;20(5):307-11
13. Resch B, Halmer M, Müller WD, Eber E.: Long-term follow-up of children with congenital chylothorax. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):1060-2
14. Horvers M, Mooij CF, Antonius TA. : Is octreotide treatment useful in patients with congenital chylothorax? *Neonatology.* 2012;101(3):225-31
15. Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, Figar T, Tubaldi L, Camerini P, Bar-Oz B, Yatsiv I, Arad I, Traverso F, Bellini T, Boccardo F, Campisi C, Dalmonte P, Vercellino N, Manikanti S, Bonioli E.: Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology.* 2012 Sep;45(3):91-102
16. Legras A, Mordant P, Le Pimpec-Barthes F, Riquet M.: Lymphangioma and lymphangiectasia. *Rev Pneumol Clin.* 2013 Oct;69(5):272-7
17. Downie L, Sasi A, Malhotra A : Congenital chylothorax: Associations and neonatal outcomes. *J Paediatr Child Health.* 2014 Mar;50(3):234-8

## **Allegato 2) ASCITE CHILOSA**

### **Definizione ed eziologia**

Si definisce ascite chilosa il versamento chiloso addominale endoperitoneale.

L'eziologia è ignota, ma si pensa ad anomalia di sviluppo dei collettori linfatici addominali, con secondaria sviluppo di linfangiectasie che gemono in sede intra-peritoneale. Tale situazione consente di inserire l'ascite chilosa nel gruppo delle malformazioni linfatiche tronculari viscerali.

### **Diagnosi**

L'ecografia fetale dimostra la presenza di ascite fetale già in utero; se l'ascite risulta isolata in utero (e non associata a edema craniofacciale, versamento pericardico, versamento pleurico o placentomegalia), più probabilmente è di natura chilosa.

L'esordio clinico è quasi sempre alla nascita; la diagnosi di ascite necessita di conferma ecografica. La tappa diagnostica successiva è la paracentesi, che consente la diagnosi di natura chilosa del versamento e favorisce la detensione dell'addome con miglioramento della meccanica respiratoria.

La TC fornisce migliori dettagli della radice del mesentere ed esclude masse comprimenti il deflusso linfatico e/o venoso.

La RM è utile per la conferma di ascite chilosa e per escludere altre patologie. La linfografia e l'infoscintigrafia sono indagini da utilizzare soltanto in previsione di terapia chirurgica.

#### ***Raccomandazione Classe IIA; Livello di Evidenza C***

### **Terapia**

La terapia è controversa e non standardizzata.

Da prevedere sempre il parto assistito con eventuale rianimazione in sala parto), oltre al posizionamento di drenaggio peritoneale. Il primo obiettivo terapeutico, una volta assicurata una ventilazione ottimale, è quello di ridurre la produzione di linfa e favorire la risoluzione spontanea del "leakage". L'approccio iniziale è quindi sempre conservativo.

Nel neonato e lattante con ascite chilosa complicata da distress respiratorio si procede come segue: posizionamento di drenaggio peritoneale a caduta; avvio di alimentazione parenterale totale per un periodo minimo di 2-4 settimane; infusione di octeotride in drip (o somatostatina) per un periodo medio di 4-6 giorni (e comunque non superiore alle due settimane); se il distress è severo talvolta si rende necessaria l'intubazione tracheale con assistenza ventilatoria.

Nel neonato e lattante con ascite chilosa in assenza di problematiche respiratorie si evita, almeno inizialmente, il posizionamento di drenaggio peritoneale e si avvia una dieta alipidica oppure una alimentazione parenterale totale per un periodo minimo di 2-4 settimane. Nei casi di alimentazione parenterale totale si può associare infusione di octeotride in drip (o somatostatina) per un periodo medio di 4-6 giorni (e comunque non superiore alle due settimane). Dopo 4 settimane e ad addome svuotato, si inizia dieta orale con acidi grassi a catena corta (MCT), da proseguire per un periodo minimo di due mesi. Nel caso di ricomparsa precoce di versamento chilo, è indicato almeno un secondo tentativo di terapia conservativa.

#### ***Raccomandazione Classe IIA; Livello di Evidenza C***

La chirurgia è riservata ai casi refrattari a terapia medica; può essere inefficace per la difficoltà di individuare e chiudere i punti di gemizio linfatico. Per una migliore localizzazione dei punti di leakage, possono essere utili l'imaging linfatico (linfografia o l'infoscintigrafia) e la somministrazione preoperatoria di coloranti lipofili (es: Sudan black).

#### ***Raccomandazione Classe IIA; Livello di Evidenza C***

Si possono avere recidive post-chirurgiche anche a distanza di anni.

Gli shunt venoperitoneali si usano molto raramente, poiché il fluido chilo spesso e ricco di proteine li occlude rapidamente, per cui hanno una durata limitata nel tempo. Sono tuttavia indicati nei rarissimi casi di ascite chilosa refrattaria ed evolutiva con secondario distress respiratorio refrattario.

Un follow-up a lungo termine con l'utilizzo di tali dispositivi non è disponibile. Chemioterapia ed irradiazione sono da proscrivere.

### **Prognosi**

Buona nella maggioranza dei casi, con risoluzione spontanea, anche nel primo mese di vita e soltanto con trattamento conservativo.



## Follow-up

Il follow-up è clinico ed ecografico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mitsunaga T, Yoshida H, Iwai J, Matsunaga T, Kouchi K, Ohtsuka Y, Okada T, Hishiki T, Ohnuma N.: Successful surgical treatment of two cases of congenital chylous ascites. *J Pediatr Surg.* 2001 Nov;36(11):1717-9
2. te Pas AB, vd Ven K, Stokkel MP, Walther FJ.: Intractable congenital chylous ascites. *Acta Paediatr.* 2004 Oct;93(10):1403-5
3. Herman TE, Siegel MJ. : Congenital chylous ascites. *J Perinatol.* 2009 Feb;29(2):178-80
4. Siebert S, Helbling C, Wolff M, Franz A, Müller A, Kau N, Bartmann P, Heep A.: Peritoneovenous shunting as palliative treatment in an infant with chylous ascites due to generalised congenital lymphangiectasia. *Klin Padiatr.* 2010 Sep;222(5):317-8
5. Karagol BS, Zenciroglu A, Gokce S, Kundak AA, Ipek MS.: Therapeutic management of neonatal chylous ascites: report of a case and review of the literature. *Acta Paediatr.* 2010 Sep;99(9):1307-10
6. Spagnol L, Conforti A, Valfrè L, Morini F, Bagolan P.: Preoperative administration of Sudan III and successful treatment of persistent chylous ascites in a neonate. *J Pediatr Surg.* 2011 May;46(5):994-7
7. Bellini C, Ergaz Z, Radicioni M, Forner-Cordero I, Witte M, Perotti G, Figar T, Tubaldi L, Camerini P, Bar-Oz B, Yatsiv I, Arad I, Traverso F, Bellini T, Boccardo F, Campisi C, Dalmonte P, Vercellino N, Manikanti S, Bonioli E.: Congenital fetal and neonatal visceral chylous effusions: neonatal chylothorax and chylous ascites revisited. A multicenter retrospective study. *Lymphology.* 2012 Sep;45(3):91-102

## **Allegato 3) MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI ARTI INFERIORI: LINFEDEMA PRIMARIO**

### **8.1 Definizione e Classificazione**

Le Malformazioni Linfatiche Tronculari degli Arti comprendono i **Linfedemi Primari** (LP) degli arti superiori (di riscontro più raro ) e degli arti inferiori ( nella maggioranza dei casi), talora localizzati anche (o esclusivamente) ai genitali esterni, che si sviluppano negli stadi finali della linfangiogenesi, quando avviene la formazione dei collettori linfatici e dei linfonodi.

Tali malformazioni possono essere dovute ad una condizione di aplasia, ipoplasia o iperplasia dei vasi linfatici e dei linfonodi, manifestandosi clinicamente come uno stato di ostruzione o di dilatazione, oppure con l'assenza od il difetto delle valvole endoluminali di cui, specificamente, il reflusso gravitazionale di linfa rappresenta la manifestazione clinica primaria.

Queste condizioni di alterato sviluppo o displasie linfatiche, se limitate ai collettori linfatici possono essere anche definite linfangiodisplasie (LAD I), per distinguerle da quelle limitate ai linfonodi, indicate anche con il termine di linfadenodisplasie (LAD II), nonché dalle forme miste, descritte anche come linfangio-adenodisplasie (LAAD). La forma LAD II è quella di più frequente riscontro.

A seconda se manifesti già alla nascita o successivamente, prima o dopo i 35 anni, i linfedemi primari si classificano in connatali precoci e connatali tardivi, essendo a loro quelli precoci distinguibili in sporadici o ereditari (a trasmissione eredo-familiare). Recentemente sono

stati individuati i geni responsabili delle forme di linfedema primario riportate nella nuova Classificazione ISSVA.

In tal modo, i linfedemi primari sono più facilmente e propriamente differenziabili dai linfedemi c.d. secondari o acquisiti, a loro volta distinti in post-chirurgici, post-attinici, post-linfangitici e parassitari (Tab.1).

#### **TAB.1 - CLASSIFICAZIONE DEI LINFEDEMI DEGLI ARTI**

##### ***LINFEDEMI PRIMARI:***

a) *CONNATALI* (già manifestati alla nascita)

b) *PRECOCI* (con manifestazione fra i 2 ed i 35 anni)

I. Sporadici

II. Ereditari (a trasmissione eredo-familiare: v. ML Sindromiche)

c) *TARDIVI* (con manifestazione dopo i 35 anni)

##### ***LINFEDEMI SECONDARI:***

a) *POST-CHIRURGICI*

b) *POST-ATTINICI*

c) *POST-LINFANGITICI*

d) *PARASSITARI*

***Raccomandazione Classe I; Livello di Evidenza A***

peggioramento del quadro clinico.

Tale stadiazione si rifa' a quella ufficiale del Consensus Document della International Society of Lymphology (ISL), più recentemente e parzialmente modificata (TAB.II), con la distinzione in Linfedema Latente (Stadio IA), Iniziale (Stadio IB), Ingravescente (Stadio IIA), Fibro-Lipo-Linfedema (Stadio IIB, con arto "a colonna"), Elefantiasi pr.d. (Stadio IIIA), Elefantiasi Estrema (Stadio IIIB).

#### **TAB. II - STADIAZIONE DEI LINFEDEMI**

##### ***STADIO I***

**IA - Linfedema "latente":** assenza di segni clinici di edema, ma in presenza di una capacità di trasporto linfatico alterata (dimostrabile dalla linfo-scintigrafia) e con iniziali alterazioni immuno-istochimiche dei linfonodi, dei linfatici e della matrice interstiziale

**IB - Linfedema "iniziale":** totalmente o parzialmente reversibile con il riposo e la posizione declive, con progressivo peggioramento della capacità di trasporto linfatico e delle alterazioni immuno-istochimiche dei linfonodi, dei collettori linfatici e della matrice extracellulare

##### ***STADIO II***

**IIA - Linfedema "ingravescente":** con minima capacità di trasporto linfatico (vanishing lymph transport capacity), attacchi ricorrenti di linfangite acuta, neo-lipogenesi, alterazioni cutanee fibro-lipo-sclerotiche e progressiva disabilità funzionale

**IIB - Fibro-lipo-linfedema (arto a "colonna"):** assenza di trasporto linfatico, con alterazioni cutanee su base linfo-statica e progressiva disabilità

##### ***STADIO III***



**IIIA - Elefantiasi pr.d.:** assente capacità di trasporto linfatico, con pachidermite fibro-lipo-scleroindurativa, papillomatosi cutanea verrucosiforme linfostatica e grave disabilità

**IIIB - Elefantiasi estrema:** con disabilità totalmente invalidante

***Raccomandazione Classe I; Livello di Evidenza A***

### **8.3 Diagnosi**

Le indagini strumentali di I, II e III livello sono riassumibili nella Tab.III, che rappresenta l'algoritmo diagnostico maggiormente condiviso dalla Letteratura Internazionale – EBM.

La diagnosi si basa su anamnesi, esame obiettivo e indagini strumentali di I livello, rappresentate dalla Linfoscintigrafia e dall'Eco-Color-Doppler, cui oggi si affianca anche la Linfangio-Risonanza Magnetica.

La Linfoscintigrafia rappresenta attualmente l'indagine strumentale "gold standard" e deve essere effettuata per lo studio comparativo sia del circolo linfatico superficiale che di quello profondo, coniugando una valutazione quantitativa, mediante la misurazione dell'Indice di Trasporto Linfatico (ITL), normale da 1 a 9, patologico se > 10.

L'Eco-Color-Doppler è essenziale per verificare la coesistenza di una patologia venosa, indispensabile per la distinzione del Linfedema in Linfedema Puro e Flebo-Linfedema o Linfo-Flebedema, a seconda della predominanza di una delle due componenti, linfatica o venosa, e potendo anche evidenziare la coesistenza di una componente arteriosa associata alle prime due (Fistole Arterio-Venose).

La Linfangio-RM risulta oggi soprattutto utile nella definizione dei quadri di reflusso gravitazionale chilo-linfatico su base malformativa.

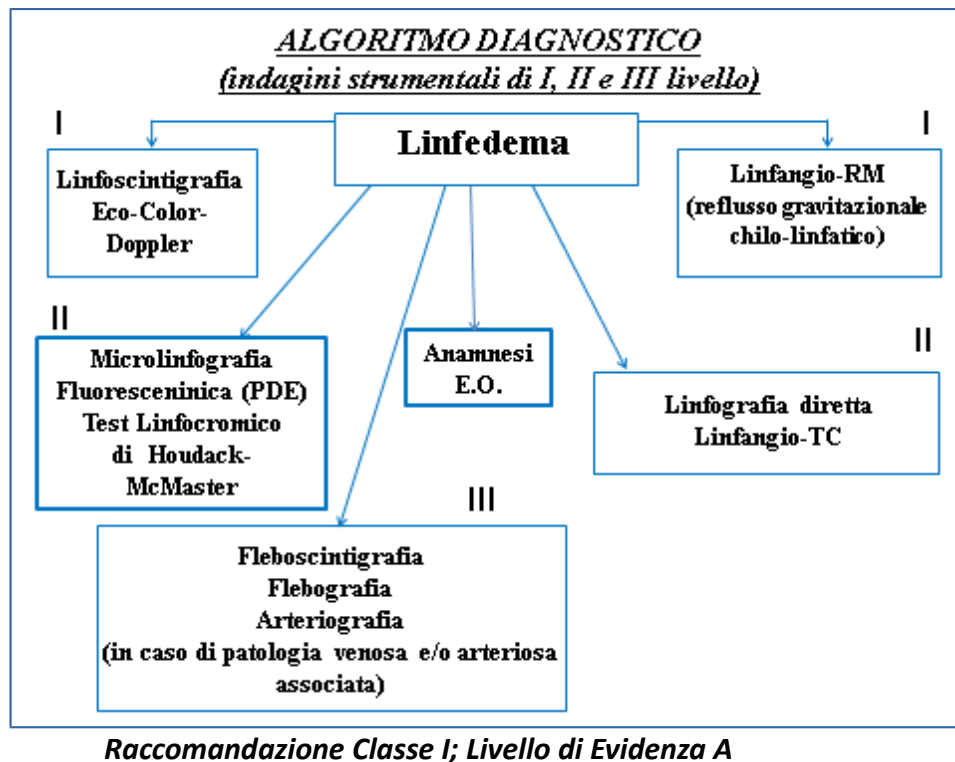
Tra le indagini strumentali di II livello, rivestono oggi particolare importanza la Microlinfografia Fluoresceinica e la Linfografia diretta.

La Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina ( Photo -Dynamic- Eye: PDE Test ) rappresenta il superamento della tradizionale Linfangioscopia o Test Linfocromico al Blue Patent Violet ( BPV ), e consente la mappatura della rete linfatica superficiale sottocutanea.

La Linfografia diretta o convenzionale, consistente nella visualizzazione delle vie linfatiche mediante iniezione diretta di mezzo di contrasto iodato liposolubile (Lipiodol Ultrafluido) nei collettori linfatici bipodali, preparati con tecnica microchirurgica al Microscopio Operatorio, viene vantaggiosamente abbinata alla Tomografia Computerizzata ( Linfangio-TC) per la definizione diagnostica dei linfedemi ( o chilolinfedemi ) primari, conseguenti al reflusso gravitazionale linfatico ( o chilo ) su base malformativa.

Infine, per le indagini strumentali di III livello, soprattutto considerando le possibili combinazioni malformative venose ed arteriose con quelle linfatiche, possono avere una elettiva indicazione la Fleboscintigrafia, la Flebografia e l'Arteriografia.

**TAB.III**



#### 8.4 Terapia

La terapia dei Linfedemi Primari degli arti si avvale di 2 tipologie di trattamento: il **Trattamento Non- Chirurgico** ed il **Trattamento Chirurgico** (TAB. IV).

Il **Trattamento Non- Chirurgico** si basa sulla **Terapia Fisica Combinata Multimodale** (CPT: Combined Physio-Therapy) e sulla **Farmaco-Fito- Terapia**.

La **Terapia Fisica Combinata Multimodale** comprende:

- le procedure di "Skin Care" (attenta igiene cutanea delle dita delle estremità e dei genitali esterni);
- il Linfodrenaggio Manuale e Meccanico (con apparecchi a pressione uniforme intermittente e decrescente in senso disto- prossimale; con pompa peristaltico- sequenziale; con camere a pressione negativa intermittente e con massaggio corporeo meccanico non invasivo);
- Bendaggi Funzionali Multistrato;
- Esercizi Muscolari Isotonici ed appropriata Attività Fisica;
- "Life Style" (abitudini di vita sane e regime alimentare regolato).

La **Farmaco-Fito-Terapia** comporta l'assunzione di Integratori Alimentari, con estratti naturali a base essenzialmente di Benzopironi (Melilotus Officinalis – Cumarina), associati ad Antibiotici / Antimicotici (per il trattamento e la prevenzione delle linfangiti acute di origine batterica e / o fungina).

Il **Trattamento Chirurgico** comprende **Interventi Funzionali** ed **Interventi Exeretici o Riduttivi**.

Gli **Interventi Funzionali** sono basati sulle applicazioni della Microchirurgia e vengono distinti in 2 tipologie:

- **Microchirurgia Derivativa** (Anastomosi Linfatico-Venose Multiple)
- **Microchirurgia Ricostruttiva** (Linfatico-Veno-Linfatico-Plastica), mediante l'interposizione tra i linfatici, a monte ed a valle dell'ostacolo funzionale, di innesti venosi autologhi valvolati, prelevati da sedi sane, quale la superficie volare dell'avambraccio (segmenti di vena cefalica o basilica di lunghezza variabile da 7 a 21 cm). Tale metodica trova indicazione, soprattutto, nel trattamento di linfedemi primari degli arti inferiori. L'autotrapianto o la transposizione di 1 o più

collettori linfatici, così come l'autotrapianto linfonodale, rappresentano metodiche di più rara applicazione ed ancora di valore poco più che sperimentale.

Gli **Interventi Exeretici o Riduttivi** implicano l'applicazione di metodiche di chirurgia plastica, allo scopo di ridurre, quanto più esteticamente possibile, l'eccesso di tessuto fibro-adiposo, risultante dalla diminuzione della stasi linfatica indotta dall'intervento di Microchirurgia. I risultati più soddisfacenti si possono ottenere con l'applicazione di una metodica simile alla Liposuzione, per tumescenza, guidata con il mappaggio Eco-Color-Doppler dei tronchi venosi principali superficiali e con il mappaggio della rete linfatica superficiale, ottenuto con la Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina, realizzando così una procedura "**Vein and Lymph Vessel Sparing**", capace di prevenire lesioni alle vie collettrici linfatiche, soprattutto decorrenti a ridosso dei tronchi venosi. Tale metodica viene definita Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione (FLLA).

Il trattamento chirurgico, comunque, va effettuato soltanto nei casi di insuccesso evidente del trattamento non chirurgico. Comunemente l'intervallo di tempo accettato per il "timing" della terapia chirurgica è di 6-12 mesi dopo una corretta, ma inefficace applicazione del trattamento conservativo non- chirurgico, valutabile attraverso il grado di riduzione dell'edema ed il conseguente miglioramento della qualità di vita.

**TAB.IV**

### **TERAPIA DEI LINFEDEMI**

#### **Trattamento Non-Chirurgico:**

##### **A) Terapia Fisica Combinata Multimodale (CPT: Combined Physio Therapy)**

- Skin care
- Linfodrenaggio manuale e meccanico
- Bendaggi funzionali multistrato
- Esercizi isotonici – Attività fisica
- Life style

##### **B) Farmaco-Fito-Terapia**

- Antibiotici
- Antimicotici
- Dietilcarbarnazina
- Diuretici
- Benzopironi

#### **Trattamento Chirurgico:**

##### **D) Interventi Funzionali**

- Microchirurgia Derivativa (Anastomosi Linfatico-Venose Multiple)
- Microchirurgia Ricostruttiva (Linfatico-Veno-Linfatico-Plastica)

##### **ID) Interventi Exeretici**

- Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione (*Venous and Lymph Vessel Sparing Procedure, Eco-Color-Doppler and PDE guided*)
- Plastiche Riduttive

**Raccomandazione Classe I; Livello di Evidenza AB**

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Lee BB. Critical issues on the management of congenital vascular malformation. *Ann Vasc Surg.* 2004;18(3):380-392
2. Rutkowski JM, Boardman KC, Swartz MA. Characterization of lymphangiogenesis in a model of adult skin regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H1402-H1410
3. Bastide G, Lefebvre D. Anatomy and organogenesis and vascular malformations. In: Belov S, Loose DA, Weber J, eds. *Vascular Malformations.* Reinbek, Germany: Einhorn-Press Verlag; 1989:20-22

4. Leu HJ. Pathoanatomy of congenital vascular malformations. In: Belov S, Loose DA, Weber J, eds. *Vascular Malformations*. Reinbek, Germany: Einhorn-Press Verlag; 1989:37-46
5. Witte MH, Jones K, Wilting J, et al. Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25(2):159-184
6. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:799-806
7. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Med* 2012;125:134e140
8. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C et al. *Diagnosis and Treatment of Primary Lymphedema Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013*. Published online. <http://www.lymphology2013.com/wp-content/uploads/2013/08/IUP-Cosensus-Pr-Lymph-Update-2013-Final-edition-07-10-13.doc>
9. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med*. 2001;110(4):288-295
10. Campisi C, Boccardo. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: Derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J Surg*; 28:609-613
11. Campisi C, Bellini C, Campisi C, et al. Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results. *Microsurgery*. 2010;30(4):256-260
12. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: The macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J* 2009;276:5738-5746
13. Dixon JB. Lymphatic lipid transport: sewer or subway? *Trends in Endocrinology Metabolism* 2010;21:480-487
14. Rutkowski JM, Markhus CE, Gyenge CC, Alitalo K, Wiig H, Swartz MA. Dermal collagen and lipid deposition correlate with tissue swelling and hydraulic conductivity in murine primary lymphedema. *The American Journal of Pathology* 2010;176:1122-1129
15. Schneider M, Conway EM, Carmeliet P. Lymph makes you fat. *Nat Genet* 2005;10:1023-1024
16. Campisi C, Boccardo F. Lymphedema and microsurgery (Invited Review). *Microsurgery*. 2002;22:74-80
17. Ogata F, Narushima M, Mihara M, Azuma R, Morimoto Y, Koshima I. Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near- infrared fluorescence labeling in lymphedema. *Ann Plast Surg* 2007;59:180-184
18. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg* 2007;45:1016-21
19. Liu N, Zhang Y. Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Jul 15.

20. Papendieck CM. *The big angiodysplastic syndromes in pediatric with the participation of the lymphatic system. Lymphology.* 1998;31:390-392
21. Campisi C, Eretta C, Pertrile D et al. *Microsurgery for the treatment of peripheral lymphedema: long-term outcome and future perspective. Microsurgery.* 2007;27:333-338
22. Campisi C, Boccardo F. *Terapia funzionale completa del linfedema (ClyFT; Complete Lymphedema Functional Therapy): efficace strategia terapeutica in 3 fasi. Linfologia.* 2008;1:20-23
23. Bellini C, Boccardo F, Taddei G et al. *Diagnostic protocol for lymphoscintigraphy in newborns. Lymphology.* 2005;38:9-15
24. Mariani G, Campisi C, Taddei G, Boccardo F. *The current role of lymphoscintigraphy in the diagnostic evaluation of patients with peripheral lymphedema. Lymphology* 1998;31:316
25. Pecking AP, Gougeon-Bertrand FJ, Floiras JL. *Lymphoscintigraphy: overview of its use in the lymphatic system. Lymphology.* 1998;31:343
26. Witte C, McNeill G, Witte M. *Whole body lymphangioscintigraphy: making the invisible easily visible. In: Mitsumas N, Uchino S, Yabuki S. Eds. Progress in Lymphology XII. Amsterdam/London/Tokyo: Elsevier;1989:123*
27. Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al. *Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. The American Journal of Medicine,* 2012;125:134-140
28. Campisi C, Witte MH, Fulcheri E, et al. *General surgery, translational lymphology and lymphatic surgery. Int Angiol.* 2011;30:504-21
29. Campisi C, Bellini C, Campisi C, Accogli S, Bonioli E, Boccardo F. *Microsurgery for lymphedema: Clinical research and long-term results. Microsurgery* 2010;30:256 – 260
30. Campisi C, Da Rin E, Bellini C, Bonioli E, Boccardo F. *Pediatric lymphedema and correlated syndromes: role of microsurgery. Microsurgery* 2008;28:138-142
31. Boccardo F, Campisi CC, Molinari L, Dessalvi S, Santi PL, Campisi C. *Lymphatic complications in surgery: possibility of prevention and therapeutic options. Updates Surg.* 2012 Sep.;64(3):211-6. Epub 2012 Jul. 21
32. Fujita T. *Optimizing surgical treatment for lymphedema. J Am Coll Surg* 2013;216:169-170
33. Mehrara B, Zampell JC, Suami H, Chang DW. *Surgical Management of Lymphedema: Past, present, and future. Lymphat Res Biol.* 2011;9:159-167
34. Ryan M, Campisi CC, Boccardo F et al. *Surgical treatment for lymphedema: optimal timing and optimal techniques. J Am Coll Surg.* 2013;216:1221-3
35. Hoffman JN, Fertmann JP, Baumeister RG, Putz R, Frick A. *Tumescent and dry liposuction of lower extremities: Differences in lymph vessel injury. Plast Reconstr Surg.* 2004;113:718-724
36. Schaverien MV, Munro KJ, Baker PA, Munnoch DA. *Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 years of experience. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2012;65:935-942



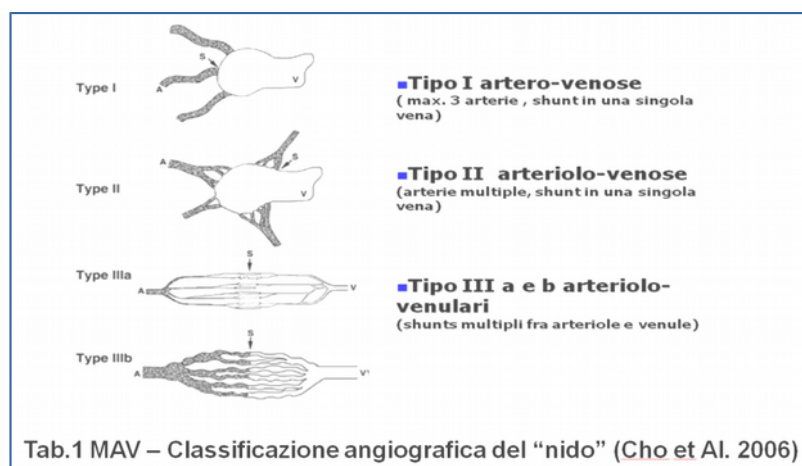
# MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

A cura di: Gianni Vercellio (coordinatore), Carlo Gandolfo, Laura Moneghini, Raul Mattassi

## DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Le malformazioni artero-venose o MAV (AVMs nella dizione inglese) sono definibili *comunicazioni anomale tra vasi arteriosi e venosi, connessi tra loro direttamente o attraverso una rete di vasi denominata "nido"*. Indipendentemente dalla presenza di un "nido" o di micro/macro tragitti fistolosi le MAV sono inquadrabili come malformazioni ad "alto flusso". Questa peculiarità può essere responsabile, nei segmenti corporei coinvolti, di alterazioni secondarie sul distretto arterioso e/o venoso, con complicanze locali di tipo ischemico o emorragico e conseguenze emodinamiche distrettuali ed in casi estremi coinvolgenti l'intero apparato-cardiocircolatorio. La sigla MAV viene impropriamente spesso attribuita anche alle malformazioni a basso flusso (MV).

Le MAV sono distinguibili in *troncolari* ed *extratroncolari*<sup>(1)</sup>. Nelle prime, di estrema rarità, vi è una comunicazione artero-venosa diretta ed unica in assenza del "nido" e corrispondono nella classificazione ISSVA (1996) alle FAV (AVF nella dizione inglese); si possono includere in questa categoria il dotto di Botallo ed alcune fistole a-v polmonari. La grande maggioranza delle MAV sono di tipo extratroncolare con carattere infiltrativo e presenza di un "nido". Il nido corrisponderebbe all'esito del primitivo reticolo embrionario impropriamente maturato. Le caratteristiche del nido sono state recentemente classificate in base ad un criterio angiografico in tre sottogruppi (Cho e Coll. 2006), che avrebbero differenti implicazioni quanto a modalità e possibilità di successo delle procedure di embolizzazione (Tab.1)<sup>(2)</sup>. Un'altra classificazione (Schobinger 1977) in 4 stadi tiene conto invece del differente impatto clinico delle MAV e della conseguente necessità di trattamento (Tab.2)<sup>(3)</sup>.



Tab. 2 MAV Stadiazione sec. Shobinger (1977)	
Stadio I	Impatto estetico
Stadio II	Impatto funzionale
Stadio III	Emorragia/Ulcerazione
Stadio IV	Scompenso cardiaco

## EPIDEMIOLOGIA

Ad oggi non sono stati identificati fattori ambientali, geografici, razziali o di genere che possano determinare la prevalenza di queste malformazioni. I pochi dati si riferiscono agli Stati Uniti in cui 250.000 persone sarebbero affette da MAV<sup>(4)</sup>. Rispetto agli altri difetti vascolari congeniti in tutte le casistiche la percentuale delle MAV non supererebbe il 10-20 %.

## ETIOPATOGENESI

Progressi recenti in campo genetico hanno portato ad identificare per molte malformazioni vascolari semplici e complesse il tipo e la sede della mutazione responsabile del quadro clinico. Nelle MAV tali meccanismi sono stati individuati solo per alcune patologie a carattere sindromico. Ad esempio nella teleangectasia emorragica ereditaria (HHT), malattia a carattere ereditario autosomico dominante, la presenza di malformazioni ad alto flusso (FAV nello specifico) è solo uno degli aspetti del quadro clinico che è caratterizzato da teleangectasie diffuse cutanee e mucose (geni coinvolti ACVRL1 ed ENG). In altre due patologie caratterizzate da MAV, una a carattere ereditario dominante (CM-AVM) ed una a carattere sporadico (Sindrome di Parkes Weber) da alcuni anni si riconosce una mutazione del gene RASA1<sup>(5)</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Le abnormi connessioni tra il sistema arterioso ad alta pressione e quello venoso a bassa pressione condizionano importanti effetti evolutivi loco-regionali (ischemia, ipertensione venosa, lesioni degenerative della parete vasale con possibili emorragie) ed in alcuni casi centrali (scompenso cardiaco) questi ultimi in particolare nelle forme più estese e nei rari casi di malformazioni artero-venose troncolari. Questa tendenza alla evolutività richiede un monitoraggio continuo clinico-strumentale ed una strategia terapeutica di grande flessibilità.

## QUADRO CLINICO

Tipicamente una MAV si presenta come massa calda, iperemica, animata da pulsazione abnorme e/o da fremiti, con possibile evoluzione caratterizzata da rigonfiamento ed ipertrofia dei tessuti coinvolti, segmenti ossei compresi. L'ipertrofia può manifestarsi, al pari di malformazioni venose e malformazioni complesse e sindromiche, con allungamento di un arto con conseguente discrepanza fra i due arti. In caso di MAV localizzate all'arto inferiore una particolare manifestazione cutanea nota come *acroangiodermatite* (o *Pseudokaposi sarcoma*) può evidenziarsi sotto forma di papule e/o lesioni discromiche violaceo/purpuree<sup>(6)</sup>.

In età pediatrica una MAV può inizialmente palesarsi solo come lesione cutanea piana, di colore roseo o purpureo facilmente confondibile con una malformazione capillare (PWS)<sup>(7)</sup>. L'evoluzione clinica delle MAV è accelerata da eventi traumatici o biologici (pubertà, gravidanza) ed inoltre dalla assunzione di estro-progestinici.

## DIAGNOSI

La diagnostica strumentale e quella per immagini delle MAV includono:

- Doppler Continuous Wave (CW)
- Ultrasonografia doppler (USD)
- RM
- AngioTC
- Angiografia selettiva

Opzionali sono considerate altre metodiche diagnostiche:

- Scintigrafia Total Body (WBB-PS)
- Scintigrafia Polmonare di Perfusione (TLPS)



### **Doppler CW**

Il Doppler CW (Continuous Wave) anche in versione tascabile consente il riconoscimento immediato delle caratteristiche di alto flusso turbolento della lesione vascolare a-v con la relativa accentuazione della componente diastolica.

### **Ultrasonografia Doppler**

Maggiori informazioni, nell'ambito della diagnostica non invasiva, si possono ottenere mediante l'Ultrasonografia Doppler (USD): oltre al flusso pulsante può essere riconosciuta la struttura multicanale (non compressibile a differenza delle MV) con conformazione a "nido d'ape". L'USD permette di valutare caratteristiche di velocità, ampiezza e volume del flusso. I suoi limiti sono legati all'essere operatore-dipendente e al non consentire una completa valutazione tridimensionale delle lesioni (soprattutto in merito all'infiltrazione di tessuti profondi e parti scheletriche)<sup>(8)</sup>.

### **Risonanza Magnetica**

La RM, come nelle malformazioni venose e linfatiche, consente una buona valutazione spaziale delle MAV; a differenza delle prime, che sono a basso flusso ed hanno un segnale chiaro nelle sequenze T2, le MAV si caratterizzano per un segnale scuro detto *flow void*<sup>(9)</sup>. Esistono metodiche di RM *quantitativa* per la determinazione dei volumi degli shunts e metodiche *dinamiche* di nuova generazione in grado di analizzare le caratteristiche di flusso (dceMRI).<sup>(10,11)</sup>

### **Angio-TC**

Il nido della MAV, l'anatomia, la distribuzione dei vasi afferenti ed efferenti e soprattutto l'eventuale interessamento osseo sono meglio indagabili con metodiche di AngioTC, specie se implementate con la elaborazione 3D.<sup>(12)</sup> L'indicazione all'AngioTC con apparecchiature ad alta risoluzione (64-slice) deve essere posta con estrema prudenza nelle donne in età fertile e in età pediatrica per il rischio non trascurabile per esposizione alle radiazioni.

### **Scintigrafia**

Le metodiche scintigrafiche (WBB-PS e TLPS), non essenziali per una corretta diagnosi e poco utilizzate, possono essere utili a scopo di ricerca e per la valutazione delle percentuali di shunts pre- e post- trattamento.<sup>(13,14)</sup>

### **Arteriografia**

L'arteriografia selettiva e superselettiva infine, salvo casi particolari, non viene più eseguita a scopo diagnostico, ma contestualmente a procedure di embolizzazione.

### **Istologia**

La diagnostica differenziale istologica tra le malformazioni capillari (MC) e le potenziali MAV in età pediatrica può essere problematica. Alcuni Autori hanno proposto dettagli istologici differenziali tra le due entità, quali la densità vascolare, in contenuto intraluminale di globuli rossi, la differente lunghezza e disposizione dei vasi e lo spessore delle pareti vascolari. Inoltre, il WT1, anticorpo presente nei tumori di Wilms, d'ausilio diagnostico in quanto espresso nei tumori vascolari, ma negativo nella maggior parte delle malformazioni vascolari<sup>(15)</sup> può essere ritrovato, invece, nelle MAV.<sup>(16)</sup>

### **Raccomandazioni**

- Le indagini strumentali di I livello (Doppler CW, USD) sono sufficienti per la diagnosi di MAV (Classe I, livello C)( Classe I, livello C)

- La RM è raccomandata nei casi dubbi (Classe I, livello C)
- RM e/o TC sono raccomandate in prospettiva di trattamento (Classe I, livello C)
- L'angiografia diagnostica è raccomandata solo in casi estremi di particolare complessità (Classe I, livello C)

## TRATTAMENTO

Il trattamento delle malformazioni a-v, rispetto agli altri tipi di malformazioni vascolari, viene considerato particolarmente difficile e controverso per indicazioni, timing, modalità, a causa delle frequenti recidive e per il rischio elevato di peggioramento delle condizioni cliniche in caso di procedure incomplete<sup>(17,18,19)</sup>. L'indicazione al trattamento è perentoria nello stadio 3 e 4 della classificazione di Schobinger (Tab. 2), ma può essere estesa anche ai casi di dimorfismo più accentuato.

### Raccomandazioni

- Idealmente per le forme extratronicolari (di gran lunga le più frequenti) l'obiettivo del trattamento è l'esclusione del "nido" che può essere ottenuta con procedure di embolizzazione, chirurgiche o combinate (Classe I, livello C)
- La semplice occlusione o legatura dei vasi afferenti ed efferenti alla MAV è impropria e deve essere evitata (Classe III, livello C)

## Chirurgia

L'asportazione chirurgica "en bloc" della malformazione è stata per anni l'unica possibilità di trattamento. Le possibilità di successo definitivo sono legate alla radicalità dell'escissione chirurgica che in molte circostanze comporta un atto estremamente demolitivo ed, in casi estremi, catastrofiche perdite ematiche. Le possibilità di successo sono maggiori nei casi rari di MAV circoscritte e nei più frequenti casi di MAV intramuscolari. Nelle MAV periferiche le perdite ematiche possono essere minimizzate con l'uso di tourniquets pneumatici. Per aumentare le possibilità di successo con una maggiore radicalità, in circostanze selezionate, può essere preso in considerazione il confezionamento di innesti liberi vascolarizzati muscolo-cutanei o l'uso di espansori cutanei.

L'asportazione parziale, in particolar modo in età pediatrica o adolescenziale, può comportare un peggioramento della situazione clinica.

## Embolizzazione

Le procedure endovascolari di embolizzazione transarteriosa e/o percutanea si sono affermate quale trattamento alternativo, complementare o preparatorio alla chirurgia. Vengono considerate la I scelta per le MAV estese o chirurgicamente inaccessibili. Pur con le stesse riserve espresse in merito alla chirurgia, riguardo gli effetti peggiorativi in caso di risultati parziali, l'embolizzazione è ammessa anche come terapia palliativa allo scopo di stabilizzare o rallentare la progressione dei sintomi. Le migliori possibilità di successo con il trattamento endovascolare si hanno nelle MAV di tipo I e II (arteriovenose e arteriolovenose) e minori con le forme tipo III (arteriolovenulari) della classificazione di Cho.<sup>(2)</sup>

I principali materiali di embolizzazione attualmente in uso sono:

- Coils (spirali)
- N-Butil-Cianoacrilato (NBCA)
- Onyx
- Etanolo

Alcuni materiali come le particelle di alcool-polivinilcloruro (PVA) vengono usate ormai raramente a causa delle difficoltà nell'individuare la misura ottimale ai fini dell'occlusione del nido senza chiudere i vasi afferenti o al contrario consentire il loro passaggio nel letto polmonare.

Le spirali (Coils) vengono utilizzate ormai raramente in quanto, come si è detto, chiudendo i vasi afferenti si ottiene un beneficio solo transitorio a causa del reclutamento di nuovi vasi. Il loro uso viene invece proposto per la chiusura dei vasi efferenti sul versante venoso delle MAV di tipo II (arteriovenose) specie nelle embolizzazioni con etanolo.<sup>(20)</sup>

Uno dei materiali più diffusamente utilizzati, l'NBCA, ha la capacità di penetrare ed occludere il nido per la caratteristica di polimerizzare a contatto con il sangue. La modulazione del processo viene ottenuta con l'aggiunta in soluzione di un mezzo di contrasto oleoso e glucosato. Se la viscosità non è ottimale il rischio di passaggio del materiale nel circolo polmonare non è trascurabile. Altre considerazioni riguardano la reazione infiammatoria legata alla polimerizzazione e la possibilità di riassorbimento a distanza del materiale.

L'Onyx, utilizzato ampiamente in neuroradiologia interventistica, è un materiale meno adesivo del precedente, in grado di determinare, polimerizzando, un "calco" molto consistente del nido. Il suo impiego nelle MAV estese è controverso per il rischio di indurre neoangiogenesi, pertanto è raccomandato nelle procedure prechirurgiche.<sup>(21,22)</sup>

L'etanolo, infine, sotto forma di alcool assoluto, è ormai da molti anni considerato l'agente embolizzante più efficace per la sua capacità di distruzione dell'endotelio (l'incompleta distruzione comporta *neoangiogenesi*, responsabile delle recidive). I rischi nell'uso dell'etanolo sono legati alla sua neurotossicità (in caso di contiguità della MAV con un nervo periferico), alla possibilità di produrre necrosi cutanee e al rischio di sviluppo di ipertensione polmonare. Questa ultima può essere minimizzata sia rispettando il volume massimo iniettato (1ml/kg), sia mediante il frazionamento dei boli (max. 0.14 ml/etanolo/Kg ogni 10').<sup>(23,24)</sup> Il rapido drenaggio dell'etanolo iniettato viene contrastato a) con la compressione manuale delle vene efferenti, b) riducendo il flusso anterogrado con catetere a palloncino, c) con l'occlusione delle vie di scarico mediante coils o tourniquet pneumatico. In caso di MAV superficiali (specie quelle di tipo III, arteriovenulari) può essere indicata l'iniezione percutanea nel nido.

Citiamo infine altre procedure indicate solo in casi selezionati: l'uso di stents ricoperti (estese malformazioni in caso di complicanze emorragiche o cardiache e comunicazione artero-venose dirette in grossi vasi) e l'uso di tecniche laser interstiziale o endoluminare (per lesioni superficiali circoscritte)<sup>(25,26)</sup>.

Quale considerazione conclusiva si sottolinea l'importanza di una stretta collaborazione interdisciplinare che in caso di MAV appare fondamentale più che in altre patologie vascolari malformative, soprattutto per quanto concerne i ruoli complementari del chirurgo e del radiologo interventista.

#### Raccomandazioni

- Il radiologo interventista è invitato a **condividere** con il chirurgo non solo la scelta della migliore strategia terapeutica, ma anche e soprattutto l'outcome ed il follow-up di ogni singolo paziente trattato (Classe I, livello C)
- Il chirurgo è invitato a presenziare alle procedure di radiologia interventistica (Classe I, livello C)

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R. Diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *Int Angiol* 2009;28:434-51
2. Cho SK, Do YS, Shin SW, Choo SW, Choo IW Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther* 2006;13:527-38
3. Shobinger RA. *Periphere Angiodysplasien*. Bern: Hans Huber; 1977
4. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001;124:1900-26
5. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Gen* 2003;73:1240-9
6. Bluefarb SM, Adams LA, Arteriovenous malformation with angiodermatitis. Stasis dermatitis simulating Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1967; 96:176-81
7. Goldman MP, Fitzpatrick RE, Ruiz-Esparza J. Treatment of port-wine stains (capillary malformation) with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Pediatr* 1993;122:71-7
8. Lee BB, Mattassi R, Choe YH, Vaghi M, Ahn JM, Kim DI Critical role of duplex ultrasonography for the advanced management of a venous malformation (VM). *Phlebology* 2005;20:28-37
9. Breugem CC, Maas M, Reekers JA, van der Horst CM. Use of magnetic resonance imaging for the evaluation of vascular malformations of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:870-7
10. Duran M, Schoenberg S, Yuh W, Knopp M, van Kaick G, Essig M. Cerebral arteriovenous malformations: morphologic evaluation by ultrashort 3D gadolinium-enhanced MR angiography. *Eur Radiol* 2002;12:2957-64
11. Lidsky M, Spritzer C, Shortell C. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations. *J Vasc Surg* 2011;53:131-7
12. Napoli A, Fleischmann D, Chan FP, Catalano C, Hellinger JC, Passariello R Computed tomography angiography: state-of-the-art imaging using multidetector row technology. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(Suppl 1):S32-45
13. Lee BB, Mattassi R, Kim BT, Park JM. Advanced management of arteriovenous shunting malformation with Transarterial Lung Perfusion Scintigraphy (TLPS) for follow up assessment. *Int Angiol* 2005;24:173-84
14. Fukuda Y, Murata Y, Umehara I, Yamashita T, Ono C, Iwai T Perfusion and blood pool scintigraphy for diagnosing soft-tissue arteriovenous malformations. *Clin Nucl Med* 1999;24:232-4
15. Al Dhaybi R, Powell J, McCuaig C, Kokta V. Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: evaluation of 126 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1052-7
16. Trindade F, Tellechea O, Torrelo A, Requena L, Colmenero L. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *Am J Dermatopathol* 2011;33:569-72
17. Lee BB, Villavicencio L. General considerations. Congenital vascular malformations. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. *Rutherford's vascular surgery*. 7th edition. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2010. p. 1046-64
18. Malan E : *Vascular Malformations (Angiodysplasias)*, Carlo Erba Foundation, Milano, 1974.
19. Vercellio G, Baraldini V. Fistole artero-venose. In: Dionigi R. *Chirurgia basi teoriche e chirurgia generale*. Milano: Elsevier-Masson; 2006: 1017-22

20. Jackson JE, Mansfield AO, Allison DJ. Treatment of high-flow vascular malformations aided by flow occlusion techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:323-8
21. Velat GJ, Reavey-Cantwell JF, Siström C, Smullen D, Fautheree GL, Whiting J Comparison of N-butyl cyanoacrylate and onyx for the embolization of intracranial arteriovenous malformations: analysis of fluoroscopy and procedure times. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):ONS73-8; discussion ONS78-80
22. Loh Y, Duckwiler GR. Onyx Trial Investigators. A prospective multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. *Clinical article. J Neurosurg* 2010;113:733-41
23. Yakes WF, Pevsner P, Reed M, Donohue HJ, Ghaed N. Serial embolizations of an extremity AVM with alcohol via direct puncture. *AJR* 1986;146:1038-44
24. Shin BS, Do YS, Lee BB, Kim DI, Chung IS, Cho HS Multistage ethanol sclerotherapy of soft-tissue arteriovenous malformations: effect on pulmonary arterial pressure. *Radiology* 2005;235:1072-7
25. Götze CJ, Secknus MA, Strauss HJ, Lauer B, Ohlow MA. High-output congestive heart failure due to congenital iliac arteriovenous fistula. *Herz* 2006;31:793-7
26. Berlien HP, Waldschmidt J, Mueller G. Laser treatment of cutaneous and deep vessel anomalies. In: Waidelich W (ed) *laser Optoelectronics in medicine*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1988.p.526-8

# SINDROMI MALFORMATIVE COMPLESSE

A cura di: Gianni Vercellio (coordinatore), Francesco Stillo, Annalisa Patrizi, Laura Moneghini, Clara Magri

## DEFINIZIONE

Nell'ampio spettro delle malformazioni vascolari, classificate tradizionalmente secondo criteri istologici integrati con criteri emodinamici (1996 ISSVA XI Workshop-Roma), una collocazione particolare merita un gruppo di malformazioni definibili come *Malformazioni Complesse o Sindromiche*, il cui inquadramento nosologico è stato riesaminato di recente (2014 ISSVA XX Workshop-Melbourne).

Si caratterizzano per alcune peculiarità:

- Possibile coesistenza di 2 o più differenti componenti istologiche (malformazioni combinate)
- Possibili localizzazioni multiple o disseminate, con componenti cutanee associate a componenti viscerali
- Possibile coesistenza di anomalie non vascolari
- Connotazione genetica accertata o in fase di definizione. Insorgenza sporadica per mutazione somatica o trasmissione ereditaria

Alcuni quadri malformativi complessi vengono inquadrati tradizionalmente come *Sindromi*, definite in alcuni casi con *eponimi* (prototipo la Sindrome di Klippel-Trenaunay), in altri, di più recente acquisizione, con *acronimi* (prototipo di queste ultime la Sindrome CLOVES).

L'uso della terminologia tradizionale applicata in modo scorretto è stata ed è ancora fonte di confusione ed ambiguità anche a causa della sovrapposizione per molte di esse di alcune caratteristiche cliniche. La corretta ridefinizione ed interpretazione dei criteri distintivi di queste patologie è pertanto imprescindibile nella pratica clinica, non solo ai fini della prognosi, della strategia terapeutica e del *timing* di trattamento, ma anche per un corretto *counseling* nei confronti dei famigliari dei pazienti affetti. Studi recenti hanno infatti sottolineato l'inaffidabilità delle casistiche nelle quali i criteri distintivi tra le varie sindromi non fossero stati correttamente applicati <sup>(1,2)</sup>.

Al di là della frequente sovrapposizione delle caratteristiche costitutive di alcune patologie vascolari congenite complesse, recenti acquisizioni in campo genetico sembrano indicare la presenza di elementi eziopatogenetici comuni quali mosaicismi genici, che si manifesterebbero fenotipicamente con alterazioni di alcune porzioni corporee interessate dalla mutazione (altrimenti letale), risparmiando le altre. <sup>(3)</sup>

L'anomalia vascolare in questi quadri malformativi può non essere la caratteristica prioritaria. Un elemento comune a molte sindromi è l'ipertrofia/gigantismo scheletrico e di altre componenti tissutali, definibile nella terminologia anglosassone come *overgrowth*. Pertanto le malformazioni complesse possono essere suddivise in 2 grandi gruppi

<b>Gruppo A</b> <b>Associate ad ipertrofia e/o gigantismo</b>	<b>Gruppo B</b> <b>Non associate ad ipertrofia e/o gigantismo</b>
<b>1. Klippel-Trenaunay (KTS)</b>	<b>1. Sindrome Blue Rubber Bleb Noevus (BRBN)</b>
<b>2. Parkes Weber (PKWS)</b>	<b>2. Sindrome di Osler-Weber-Rendu (OWR) o Teleangectasia Emorragica Ereditaria (HHT)</b>

3. <i>CLOVES</i>	3. <i>Sindrome di Cobb</i>
4. <i>Proteus (PS)</i>	4. <i>Sindrome di Bonnet-Dechaume-Blanc o Sindrome di Wiburn-Mason</i>
5. <i>Malformazione Capillare Diffusa con Ipertrofia (DCMO)</i>	5. <i>Sindrome di Sturge-Weber</i>
6. <i>Cutis Marmorata Teleangectasica Congenita (CMTC)</i>	6. <i>Sindrome di Maffucci</i>
7. <i>Macrocefalia Malformazione Capillare (M-CM)</i>	7. <i>Anomalia fibro-adiposa (FAVA)</i>
8. <i>Emipertrofia-lipomatosi o Beckwith-Wiedemann (BWS)</i>	8. <i>Sindrome con malformazioni capillari-malformazioni artero-venose (CV-AVM)</i>
9. <i>Stewart-Bluefarb (SBS) o Pseudokaposi Sarcoma (PKS)</i>	
10. <i>CLAPO Capillary malformation Lymphatic malformation Asymmetry Partial/generalized Overgrowth</i>	

### Sintesi dei criteri distintivi clinici, epidemiologici, diagnostici, terapeutici delle sindromi del gruppo A

- 1.A Klippel-Trenaunay (KTS)** Clinica: arto inferiore e/o superiore, anomalie venose (superficiali e/o profonde), malformazione capillare, malformazione linfatica, ipertrofia scheletrica e delle parti molli. Epidemiologia: ignota. E' compresa nell'Elenco Malattie Rare (codice esenzione RN1510). Eziopatogenesi: sporadica, sono state identificate mutazioni in alcuni soggetti dei geni VG5Q e RASA1<sup>(4,5)</sup>. Diagnostica: valutazione ecodoppler circolo venoso profondo, angioRM, monitoraggio ortopedico. Terapia: varicectomie, scleroterapia, laser, epifisiodesi.
- 2.A Parkes Weber (PKWS)** Spesso confusa o inclusa nella precedente. Clinica: arto inferiore o superiore, malformazione capillare, shunts A-V, ipertrofia scheletrica e delle parti molli. Epidemiologia: ignota. Eziopatogenesi: correlata, in una elevata percentuale di casi, ad una mutazione del gene RASA1<sup>(6)</sup>. Diagnostica: ecocolordoppler, angioRM, monitoraggio ortopedico. Terapia: conservativa, laser/embolizzazione in casi selezionati, epifisiodesi.
- 3.A CLOVES** Acronimo di Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular anomalies, Epidermal nevi, Spinal anomalies. Clinica: distribuzione a mosaico delle lesioni, lipomi proliferanti al dorso, nevi epidermici e malformazione capillare, linfangioma e/o malformazione a-v (spinale o paraspinale), anomalie mani o piedi con ipertrofia scheletrica e delle parti molli<sup>(7,8)</sup>. Epidemiologia: ignota. Meno di 100 casi descritti. Non è compresa nell'elenco ministeriale delle malattie rare. Eziopatogenesi: studi recenti dimostrerebbero una correlazione alla mutazione del gene PIC3CA, in una fase precoce dello sviluppo embrionale, che causerebbe l'incremento di attività della fosfoinositide-3-kinasi. Nell'ipotesi eziopatogenetica di questa sindrome sembra proporsi il concetto di geni mutati compatibili con la sopravvivenza solo in *mosaicismo*<sup>(9)</sup>. Diagnostica: angioRM. Terapia: asportazione chirurgica lipomi/linfangiomi (eventuale scleroterapia), correzione chirurgica anomalie mani e piedi (amputazioni di minima), embolizzazione su MAV spinali.

- 4.A *Proteus* (PS)** Confusa spesso con la precedente. Clinica: mosaicismo e progressività deformante delle lesioni, anomalie scheletriche agli arti e alle estremità, iperostosi, dimorfismo del volto, ritardo mentale, malformazioni vascolari di vario tipo, lipomi, nevi epidermici con aspetto cerebriforme (collagenomi), associata a tumori rari, sopravvivenza limitata. Epidemiologia: Estremamente rara (< 1 caso per milione di abitanti). E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN1170). Eziopatogenesi: correlata ad una mutazione del gene AKT1c.49G, riscontrabile, come per la precedente, esclusivamente nei tessuti affetti.<sup>(10)</sup> Diagnostica: angioRM , monitoraggio cerebrale ed ortopedico, monitoraggio ecografico addominale (tumori rari) Terapia: conservativa.
- 5.A *Malformazione Capillare Diffusa con Ipertrofia* (DCMO)** Di recente identificazione<sup>(11)</sup>. Clinica: malformazione capillare reticolare diffusa con demarcazione ad un emisoma associata ad ipertrofia di un arto o dell'intero emisoma. Epidemiologia ed eziopatogenesi: ignote. Diagnostica: valutazione ecodoppler circolo venoso, monitoraggio ortopedico. Terapia: conservativa, laser su malformazione capillare.
- 6.A *Cutis Marmorata Teleangectasica Congenita* (CMTC)** Clinica: malformazione capillare reticolare diffusa su cute atrofica (a volte ulcerata) con demarcazione ad un emisoma associata ad ipertrofia o ipotrofia di un arto o dell'intero emisoma. Tendenza alla attenuazione<sup>(12)</sup>. Epidemiologia: ignota. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0540). Diagnostica: valutazione ecodoppler del circolo venoso. Terapia: conservativa.
- 7.A *Macrocefalia-Malformazione Capillare* (M-CM)** Clinica: malformazione capillare diffusa (e centro-facciale), ipertrofia di un arto ed anomalie mano o piede, grave dimorfismo cranio-facciale con macrocefalia (possibile ritardo mentale riscontrabile entro i 2 anni). Epidemiologia: ignota. Eziopatogenesi: in gioco vi sarebbe la mutazione del gene PIK3CA<sup>(13)</sup>. Diagnostica: RM / TC cerebrale e cranio-facciale. Terapia: conservativa.
- 8.A *Sindrome di Beckwith-Wiedemann* (BWS)** Clinica: emipertrofia, lipomi, macroglossia, onfalocoele, visceromegalia, malformazione capillare centro facciale<sup>(14)</sup>. Epidemiologia ed eziopatogenesi: ignote. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0820). Diagnostica: RM cerebrale e addominale. Terapia: conservativa.
- 9.A *Sindrome di Stewart-Bluefarb* (SBS) o *Pseudokaposi Sarcoma* (PKS)** definita anche come *acroangiodermatite*. Clinica: caratterizzata da malformazione capillare ben delimitata "a placca", localizzata all'arto inferiore nella sede di shunts artero-venosi, associata ad ipertrofia ossea e delle parti molli<sup>(15,16)</sup>. Epidemiologia: ignota. Eziopatogenesi: una delle ipotesi ammette che alla base vi sia un aumento locale della pressione venosa, determinato dalla presenza degli shunts, che stimolerebbe la proliferazione endoteliale. Diagnostica: ecocolordoppler, angioRM. Terapia: conservativa, laser e embolizzazioni in casi selezionati.
- 10.A *CLAPO*** acronimo di Capillary Malformation of the Lower Limb, Lymphatic Malformation of the Faces and Neck, Asymmetry and partial/generalized Overgrowth<sup>(17)</sup>. Clinica: caratterizzata da malformazione capillare limitata al labbro inferiore associata ad ipertrofia progressive dello stesso (macrocheilia), malformazione linfatica (talvolta venosa) al volto o alla lingua, asimmetria e parziale o totale ipertrofia di un segmento corporeo non correlata con malformazione vascolare. Non è associata a ritardo mentale. Epidemiologia: ignota. Eziopatogenesi: ignota. Diagnostica: angioRM. Terapia: plastica labiale, trattamento chirurgico e/o sclerosante della componente linfatica.

#### **Raccomandazioni diagnostiche Classe I livello C**

Il riconoscimento delle caratteristiche cliniche essenziali permette nella maggior parte dei casi il corretto inquadramento nosologico



Gli esami strumentali di primo livello (ecocolordoppler) consentono una diagnosi differenziale fra alcune di queste (KTS PKWS PKS)

L'imaging (RM) è raccomandato per valutare le componenti profonde e il loro monitoraggio (CLOVES PS M-CM BWS) anche in prospettiva terapeutica (KTS CLOVES)

Il monitoraggio ortopedico è raccomandato in caso di ipertrofia e/o gigantismo degli arti inferiori

#### **Raccomandazioni terapeutiche Classe I livello C**

La correzione del difetto vascolare deve tener conto sia di problemi funzionali sia della compromissione estetica maggiore (dismorfismo)

Le proposte terapeutiche devono tener conto delle possibili opzioni singolarmente utilizzabili o in combinazione: chirurgia, laser (transdermico o intralesionale), scleroterapia (eco o flebo assistita)

Il trattamento ortopedico anche preventivo deve essere proposto in caso di ipermetria e/o gigantismo

### **Sintesi dei criteri distintivi clinici, epidemiologici, diagnostici, terapeutici delle sindromi del gruppo B**

- 1.B *Sindrome Blue Rubber Bleb Noevus (BRBN) o Sindrome di Bean*** Clinica: lesioni circoscritte di tipo venoso disseminate alla cute, mucose e ai visceri interni, tratto gastro-enterico (tenue in primis), anemia, sideropenia. Epidemiologia: estrema rarità, non più di 200 i casi documentati riportati in letteratura. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0150). Eziopatogenesi: sporadica, ma sono state descritte famiglie in cui si è evidenziata una trasmissione ereditaria autosomica dominante. E' stato individuato nel cromosoma 9p il gene mutato, recettore della tirosina kinasi, TIE2<sup>(18)</sup>. Diagnostica: angioRM addominale, gastro-colonscopia, video capsula, monitoraggio crasi ematica Terapia: chirurgica nelle complicanze occlusive intestinali, foto termocoagulazione laser o argon plasma per via endoscopica, terapia medica con Somatostatina o Rapamicina in casi selezionati<sup>(19)</sup>.
- 2.B *Sindrome di Osler-Weber-Rendu (OWR) o Teleangectasia Emorragica Ereditaria (HHT)*** Clinica: malattia ereditaria autosomica dominante, teleangectasie cutaneo-mucose disseminate, shunts a-v viscerali (polmonari in primis), epistassi/emoftoe. Epidemiologia: prevalenza nella popolazione di 1-8 casi su 5-8.000 individui. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RG0100). Eziopatogenesi: legata alla mutazione di due geni, coinvolti nello sviluppo del sistema circolatorio e nella riparazione dei tessuti: l'endoglin (ENG) localizzato nel cromosoma 9 e l'activin receptor-like kinase-1 (ALK-1) che risiede nel cromosoma 12<sup>(20)</sup>. Diagnostica: angioRM/TC polmonare<sup>(21)</sup>. Terapia: trattamento dell'epistassi con fotocoagulazione laser, embolizzazione delle MAV polmonari, talidomide e bevacizumab in casi selezionati<sup>(22)</sup>.
- 3.B *Sindrome di Cobb*** Clinica: associazione metamerica di malformazione cutanea capillare con malformazione a-v spinale o paraspinale, sintomatologia neurologica di vario tipo<sup>(23)</sup>. Epidemiologia: di estrema rarità con meno di 50 casi riportati in letteratura (probabile mancato riconoscimento in molti casi). Eziopatologia: ignota. Diagnosi: angioRM/TC spinale Terapia: conservativa (cortisonici), embolizzazione/chirurgia in casi selezionati<sup>(24)</sup>.
- 4.B *Sindrome di Bonnet-Dechaume-Blanc o Sindrome di Wiburn-Mason o Sindrome Congenita Retino-Cefalo-Facciale (CRC)*** Clinica: triade caratterizzata come la precedente dalla combinazione di malformazioni vascolari superficiali e profonde, in questo caso

*cutaneo-retinico-encefaliche* di tipo esclusivamente *artero-venoso*. Sintomatologia variabile oculare e neurologica. Epidemiologia: la sindrome è di estrema rarità (meno di 50 casi accertati e descritti in letteratura)<sup>(25)</sup>. Eziopatogenesi: ignota. Diagnostica: angioRM/TC, monitoraggio oculistico. Terapia: conservativa, embolizzazione/tecniche stereotassiche in casi selezionati su MAV cerebrali.

**5.B *Sindrome di Sturge-Weber (SW)*** Clinica: malformazione capillare (PWS) fronto-oculare, glaucoma, malformazione capillaro-venosa leptomeningea (calcificazioni, ipotrofia emisferica), attacchi epilettici. Epidemiologia: è accreditata nell'ambito della popolazione una prevalenza non inferiore a 1: 20-50.000. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0770). Eziopatogenesi: la sindrome è sporadica, legata a mutazione somatica individuata recentemente del gene GNAQ nel cromosoma 9q21<sup>(26,27)</sup>. Diagnostica: angioRM cerebrale, monitoraggio oculistico e neurologico. Terapia: antiepilettica, aspirina a basso dosaggio, terapia del glaucoma, laser sulla manifestazione cutanea, chirurgia sui foci epilettogeni in casi selezionati.

**6.B *Sindrome di Maffucci*** Clinica: malformazione venosa associata ad encondromi, localizzazione prevalente alle mani, frequente trasformazione maligna (condrosarcomi). Epidemiologia: di estrema rarità, sono riportati in letteratura non più di 200 casi. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0960). Eziopatogenesi: mutazione del gene IDH1 e IDH2 in mosaicismo somatico<sup>(28,29)</sup>. Diagnostica: RX (fleboliti), monitoraggio ortopedico (evoluzione maligna: condrosarcoma), sorveglianza per possibili tumori maligni rari. Terapia: osteotomie mirate, curettage e packing con innesti ossei, amputazioni di minima. Scleroterapia e fotocoagulazione laser sulla componente vascolare.

**7.B *Anomalia vascolare fibro-adiposa (FAVA)*** Clinica: malformazione venosa extra-fasciale e intramuscolare associata a displasia fibroadiposa prevalente<sup>(30)</sup>. Epidemiologia: ignota (sindrome di recente identificazione). Eziopatogenesi: ignota. Diagnostica: angioRM. Terapia: resezione chirurgica della muscolatura coinvolta (scleroterapia inefficace per la scarsa componente vascolare).

**8.B *Sindrome con malformazioni capillari-malformazioni artero-venose (CM-AVM)*** Clinica: multiple malformazioni capillari con aspetto di macule vascolari di colore rosso-roseo, rotonde od ovalari, del diametro di 1-3 cm, in numero superiore a 3, che raramente superano le 15 unità. Le macchie vascolari possono essere di colore rosso-bruno o grigio, talora possono presentare alone bianco. Si associano MAV e fistole artero-venose, specie a livello intracranico e spinale. Epidemiologia: la sindrome è autosomica dominante. Si tratta di una sindrome estremamente rara con prevalenza di 1/10.000 pazienti. Diagnostica: RM cerebro-spinale e nei casi dubbi test genetico per RASA1. Appartiene al gruppo delle RAS-patie. Terapia: chirurgia endovascolare.

<b>Raccomandazioni diagnostiche Classe I livello C</b>
Il riconoscimento delle caratteristiche cliniche essenziali permette nella maggior parte dei casi il corretto inquadramento nosologico
L'imaging RM è raccomandato per la conferma diagnostica (FAVA HHT SW CRC Cobb CM-AVM) e per il monitoraggio prognostico (Maffucci). L'indagine endoscopica e/o video capsula è raccomandata nel sospetto di BRBN
Monitoraggio neurologico (SW CRC Cobb CM-AVM)

<b>Raccomandazioni terapeutiche Classe I livello C</b> ( in stretto rapporto con le peculiarità e la gravità della patologia)
Laser / Scleroterapia / Embolizzazioni / Terapia medica (BRBN)

Embolizzazione (HHT su FAV polmonari Cobb CRC)
Laser terapia / Terapia medica (HHT SW)
Chirurgia (Maffucci FAVA)

## TABELLE RIASSUNTIVE

	SEDE			CLINICA				DIAGNOSTICA			
	TRONCO	ARTI	CAPO/COLLO	PWS	MAV	MV	ML	ANOMALIE	DOPPLER	RM/TC	ANGIO
SKT		X		X		X	X	X	X	X	
PKWS		X		X	X			X	X	X	X
CLOVES	X	X	X	X	X		X	X		X	X
PS	X	X	X	X		X	X	X		X	
DCMO	X	X		X				X	X		
CMTC	X	X		X				X	X		
M-CM		X	X	X				X		X	
BWS		X	X	X				X		X	
SBS-PKS		X		X	X			X	X	X	X
CLAPO	X	X	X	X		X	X			X	

SKT: Sindrome Klippel-Trenaunay

PKSW: Sindrome di Parkes-Weber

CLOVES: Congenita Lipomatous Overgrowth vascular anomalies Epidermal nevi Spinal anomalies

PS: Sindrome di Proteus

DCMO: Malformazione Capillare diffusa con Ipertrofia

CMTC: Cutis Marmorata Teleangectasica Congenita

M-CM: Macrocefalia-Malformazione Capillare

BWS: Beckwith-Wiedeman o Emipertrofia-Lipomatosi

SBS-PKS: Stewart-Bluefarb o Pseudokaposi Sarcoma

CLAPO: Capillary malformation Limphatic malformation Asymmetry Partial/generalized

Overgrowth

NB. ANOMALIE: *ipertrofia/gigantismo tessuti ossei o molli; anomalie scheletriche mani, piedi e cranio*

	SEDE			CLINICA				DIAGNOSTICA			
	TRONCO	ARTI	CAPO/COLLO	PWS	MAV	MV	ML	ANOMALIE	DOPPLER	RM/TC	ANGIO
BRBN	X	X	X			X				X	
OWR	X	X	X		X	X				X	X
S. COBB	X	X		X	X			X		X	X
CRC	X	X	X	X	X			X		X	X
SW			X	X				X		X	
S. MAFFUCCI		X				X		X		X	
FAVA	X	X				X		X		X	
CM-AVM	X	X	X	X	X					X	

BRBN: Sindrome di Blue Rubber Bleb Noevus

OWR: Sindrome di Osler-Weber-Rendu o Teleangectasia Emorragica Ereditaria

S. COBB: Sindrome di Cobb

CRC: Sindrome di Bonnet-Dechaume-Blanc o Sindrome di Wiburn-Mason o Sindrome Congenita Retino-Cefalo-Facciale

SW: Sindrome Sturge-Weber

S.MAFFUCCI: Sindrome di Maffucci

FAVA: Anomalia Fibro-Adiposa

NB. ANOMALIE: *ipertrofia/gigantismo tessuti ossei o molli; anomalie scheletriche mani, piedi e cranio*

## NOTE E CONCLUSIONI

In questo prospetto nosologico sono compresi quadri patologici malformativi complessi e sindromici secondo una revisione della bibliografia più recente (di cui abbiamo riportato solo le voci essenziali).

Riteniamo che i quadri sovradescritti mantengano una collocazione nosologica ben definibile anche in relazione alle recenti acquisizioni in campo eziopatogenetico (menzionate nella nuova recente classificazione ISSVA- aprile 2014).

Per il rilevante impatto clinico, prognostico e terapeutico questi quadri malformativi complessi devono essere riconosciuti nei loro caratteri costitutivi differenziali.

NB. Non sono compresi nell'elenco proposto alcuni quadri malformativi ancora non ben classificati (linfangiomatosi multifocale) ed altre anomalie congenite e/o ereditarie del sistema linfatico, quelle di pertinenza esclusivamente neurologica (cavernomi cerebrali CCM), le malformazioni glomovenose familiari ed infine la Sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba, in quanto la componente vascolare di quest'ultima risulta irrilevante. Anche la Sindrome PHACES non rientra in questa disamina in quanto la componente angiomatosa è prevalente rispetto alle anomalie vascolari associate e viene trattata pertanto nell'ambito dei tumori vascolari.

## BIBLIOGRAFIA

1. Turner J.T., Cohen M.M., and Biesecker L.G. *Reassessment of the Proteus Syndrome Literature: Application of Diagnostic Criteria to Published Cases* *American Journal of Medical Genetics* 2004;130A:111–122
2. Alomari A.I., Orbach D.B. Mulliken G.B., Bisdorff A., Fishman S.J, Norbash A., Alokaili L., Lord D.J, Burrows P.E *Klippel-Trenaunay Syndrome and Spinal Arteriovenous Malformations: An Erroneous Association.* *Am J Neuroradiol* 2010; 31:1608 –1612
3. Happle, R. *Lethal genes surviving by mosaicism: A possible explanation for sporadic birth defects involving the skin.* *J. Am. Acad. Dermatol* 1987; 16, 899–906
4. Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, et al *Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome.* *Nature* 2004;427:640-645
5. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Dompmmartin A, Watanabe S, et al. *Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations.* *Am J Hum Genet* 2003;73:1240-9
6. Revencu N, Boon LM et Al *Parkes Weber Syndrome, Vein of Galen Aneurysmal Malformation, and Other Fast-Flow Vascular Anomalies Are Caused by RASA1 Mutations.* *Human Mutat* 2008; 29(7),959-965
7. Sapp, J.C., Turner, J.T., van de Kamp, J.M., van Dijk, F.S., Lowry, R.B., and Biesecker, L.G. *Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients.* 2007; *Am. J. Med. Genet. A.* 143A, 2944–2958
8. Alomari, A.I. *Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: A descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome.* *Clin. Dysmorphol* 2009; 18, 1–7
9. Kurek KC et Al. *Somatic Mosaic Activating Mutations in PIK3CA Cause CLOVES Syndrome* *Am. J. Med. Genet. A.* 2012;8:1108–111
10. Wieland I, Tinschert S, Zenker M. 2013. *High level somatic mosaicism of AKT1 c.49G>A, mutation in skin scrapings from epidermal nevi enables non-invasive molecular diagnosis in patients with Proteus syndrome.* *Am J Med Genet Part A* 2012; 161A: 889–89

11. Lee M, Liang MG, and Mulliken JB Diffuse capillary malformation with overgrowth: A clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy *J Am Acad Dermatol* 2013;69:589-594
12. Kienast AK, Hoeger PH. *Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. Clin Exp Dermatol* 2009;34:319-23
13. Torriello HV, Mulliken JB. Accurately renaming macrocephalycutis marmorata telangiectatica congenita (M-CMTC) as macrocephaly-capillary malformation (M-CM). *Am J Med Genet A* 2007;143:3009
14. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137:53-71
15. Bluefarb SM, Adams LA Arteriovenous malformation with angiodermatitis. *Arch Dermatol* 1967;96:176–181:176–181
16. Hueso L, Llombart B, Alfaro-Rubio A, Serra-Guill'en C, Requena C, Gonz'alez M, Cano B, Nagore E, Sanmart'in O, Botella-Estrada R, Guill'en C. Stewart Bluefarb syndrome. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:545–8
17. Lopez-Gutierrez, J. C., Lapunzina, P. Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association. *Am. J. Med. Genet.* 146A: 2583-2588, 2008
18. Bonde CT, Jakobsen E, Hasselbalch HC. "Blue rubber bleb nevus syndrome"—or Bean's syndrome. *Ugeskr Laeger* 1997;159:4274-5
19. Brown, C., Subramanian, V., Wilcox, C. M., & Peter, S. Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: an overview and systematic review of prospective observational studies. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2129–213
20. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med* 2011; 13:607–61
21. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66–67
22. Balduini CL, Pagella F, Bellistri F et al (2012) Efficacy of thalidomide in the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): ongoing results of a prospective study. *Blood Transfus* 2012; 10(4):s36
23. Tubridy Clark M, Brooks EL, Chong W, Pappas C, Fahey M. Cobb syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Pediatr Neurol* 2008;39:423-425
24. Spiotta AM, Hussain MS, Masaryk TJ et al. Combined endovascular and surgical resection of giant lumbosacral arteriovenous malformation in a patient with Cobb syndrome *J Neurol Intervent Surg* 2011 3: 293-296
25. Schmidt D, Pache M, and Schumacher M The Congenital Unilateral Retinocephalic Vascular Malformation Syndrome (Bonnet-Dechaume-Blanc Syndrome or Wyburn-Mason Syndrome): Review of the Literature *Surv Ophthalmol* 2008; 53:227—249
26. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. SturgeWeber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013;368:1971e9
27. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL, SturgeWeber syndrome: From the past to the present, *European Journal of Paediatric Neurology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.10.003>

28. Pansuriya TC, et Al Somatic mosaic IDH1 or IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet.* ; 43(12): 1256–1261
29. Gao H, Wang B, Zhang X, Liu F, Lu Y. Maffucci syndrome with unilateral limb: a case report and review of the literature. *Chin J Cancer Res* 2013;25(2):254-258
30. Alomari AI, Spencer SA, Arnold RW, Chaudry G, Kasser JR, Burrows PE, Govender P, Padua HM, Dillon B, Upton J, Taghinia AH, Fishman SJ, Mulliken JB, Fevurly RD, Greene AK, Landrigan-Ossar M, Paltiel HJ, Trenor CC 3rd, Kozakewich HP. Fibro-adipose vascular anomaly: clinical-radiologic-pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity. *J Pediatr Orthop.* 2014 Jan;34(1):109-17