



Cari Colleghi,

Visto le difficoltà che incontrano i pazienti affetti da Anomalie Vascolari di veder riconosciuta una invalidità corretta, sentita la direzione Medica Centrale dell'INPS ho stilato, dopo mesi di lavoro con l'aiuto determinante di Daniele Chiti, mia figlia Arianna, una Linee Guida di facile consultazione, ovviamente in maniera ridotta da distribuire ai Medici INPS.

Proprio ieri ho ricevuto una mail di conferma della Direzione INPS dell'accoglimento delle Linea Guida dedicata.

Nella speranza che questo lavoro possa servire a diffondere tra i Medici INPS una Patologia così complessa delle Malattie Rare Vascolari e così poter meglio valutare le invalidità dei nostri Malati.

Tutto questo insieme all'inserimento nei LEA ed avendo disponibili i Codici di Esenzione chiude il cerchio di un percorso intrapreso ben quattro anni fa, che è stato sempre indirizzato alla diffusione della cultura sulle Anomalie Vascolari.

Roma 27/10/2020

Francesco Stillo

*SISAV – Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari*

Presidente : Prof. Francesco STILLO

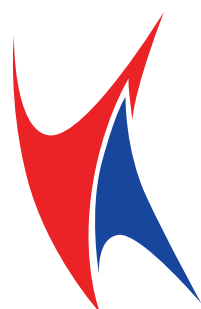
Mobile : +39 336 661 833

Mail : [presidente@sisav.eu](mailto:presidente@sisav.eu)

**I.N.P.S.**

**COMUNICAZIONE  
TECNICO SCIENTIFICA  
PER L'ACCERTAMENTO DEGLI  
STATI INVALIDANTI CORRELATI  
ALLE MALATTIE RARE VASCOLARI  
(ANOMALIE VASCOLARI)**

*Con il patrocinio di:*



**SISAV**  
SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO  
DELLE ANOMALIE VASCOLARI

## **1.    PREMESSA**

## **2.    ANOMALIE VASCOLARI**

**2.1** Definizioni e generalità

**2.2** Tumori Vascolari

**2.3** Malformazioni Capillari

**2.4** Malformazioni Venose

**2.5** Malformazioni Linfatiche

**2.6** Malformazioni Artero-Venose

**2.7** Sindromi Malformative Complesse

## **3.    LA VALUTAZIONE DEGLI STATI INVALIDANTI NELLE ANOMALIE VASCOLARI**

**3.1.1** Indicazioni per la corretta applicazione  
delle linee guida INPS

**3.1.2** La scala EDSS

**3.1.3** Come integrare la valutazione

**3.1.4** L'esonero dalle visite di revisione

## 1. PREMESSA

La presente comunicazione tecnico-scientifica realizzata con il patrocinio di ILA (associazione ...) e SISAV (Società...) si prefigge l'obiettivo di mettere a disposizione dei medici I.N.P.S. che operano nelle commissioni medico-legali, uno strumento operativo che anche se snello e di rapida consultazione, consenta un'adeguata conoscenza dei problemi medico-legali rilevanti in materia di accertamento sulle patologie rare vascolari "Anomalie Vascolari".

Valutando in particolare l'insieme dei sintomi e delle invalidità associate ai vari quadri della patologia e facendo riferimento alle linee guida SISAV pubblicate nel 2015 che risultano essere le uniche linee guida al livello nazionale ed internazionale su una patologia rara e complessa quale sono le Anomalie Vascolari.

## 2. ANOMALIE VASCOLARI

### 2.1 DEFINIZIONI E GENERALITÀ

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. 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 familiari negative. 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.

#### **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.

## **CLASSIFICAZIONE E DECORSO**

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 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.

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, 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.

La nuova classificazione adottata dall'ISSVA nel 2014 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.

T	Classificazione ISSVA (2014)
<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>	

## 2.2 TUMORI VASCOLARE

### 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 :

<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:
  - a. El superficiale: crescita esofitica in rilievo rispetto al piano cutaneo.
  - b. El profondi: caratterizzati da uno sviluppo prevalentemente tangenziale nello spessore dei turgenti.
  - c. El misti.
- B. a seconda della distribuzione, in
  - a. focali
  - b. multifocali
  - c. segmentali

## **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.

## **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 bluastro.

El misto: presenta ambedue le componenti.

Gli El 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 El della linea mediana ano-genitale o lombosacrale). La malformazione più grave frequentemente associata a PELVIS/SACRAL/LUMBAR è il lipomielomeningocele.

\* PELVIS: El 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: El 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 El segmentale, della linea mediana lombosacrale o del perineo, è indicata una valutazione mediante RM midollare e addomino-pelvica.

### **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 El 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 El, l'età materna avanzata, il piccolo peso alla nascita (<1.500g). Gli El 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'El 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 (emangio-



ma 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. La diagnostica istologica dei tumori vascolari richiede:

- a) Correlazione clinico-patologica
- b) L'impiego di markers immunostochimici per supportare le ipotesi diagnostiche istologiche
- c) La conoscenza delle diagnostica differenziale

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 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.

### **Diagnosi differenziale**

La diagnosi differenziale si pone clinicamente con numerose patologie:

## **TRATTAMENTO**

Il trattamento degli EI è necessario solo in circa il 10-15% dei casi. Le opzioni terapeutiche sono numerose: terapia medica, terapia chirurgica, trattamento laser, scleroterapia o trattamento multimodale. Queste diverse modalità possono embriarsi fra loro al fine di bloccare la fase proliferativa, accelerare l'involuzione 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 limitazioni funzionali (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.

### **Propranololo**

#### **Il propranololo è il farmaco di I scelta per il trattamento degli EI**

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.

## **2.3 MALFORMAZIONI CAPILLARI**

---

### ***DEFINIZIONI***

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

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.

MALFORMAZIONI CAPILLARI (MC)
MC cutanea/mucosa ( "port-wine" stain )
MC associata a ipertrofia ossea e/o dei tessuti molli
MC associata ad anomalie del SNC e/o oculari (syndrome di Sturge-Weber)
MC associata a malformazione artero-venosa
MC associata a microcefalia (MICCAP: microcephaly-capillary malformation)
MC associata a megalencefalia-polimicrogiria (MCAP: megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria)
Telangiectasie

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 "falding 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 ("Neve 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. 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).

## ***EPIDEMOLOGIA***

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 centofacciale) 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 anomalo 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.

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.

- 2 - L'iperpressione di VEGF e del recettore per VEGF, che risultano aumentati nelle malformazioni capillari

- 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. 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

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

### ***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).

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.

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 (RMN)***

La risonanza magnetica nucleare, con e senza mezzo di contrasto, può essere utile per lo studio delle anomalie associate nelle forme miste o complesse.

### **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).

## **TRATTAMENTO**

### **Laserterapia**

La laserterapia con laser vascolare è il trattamento di prima scelta nelle malformazioni capillari pure, efficace specialmente per le localizzazioni al viso.

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.

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 metae-moglobina 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.

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.

### **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.

### **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.

## 2.4 MALFORMAZIONI VENOSE

---

### 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.

### CLASSIFICAZIONE

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

Tab.1 Classificazione ISSVA 2014 delle Malformazioni Venose
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)

### ***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).

### ***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%.

### ***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.

### ***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 anatomico-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 bluastrò 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. 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. Nelle forme troncolari si registra un'incidenza significativamente elevata di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare.

## **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.

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.

### **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 extratroncolari, di evidenziare i circoli venosi di drenaggio.

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 informa-

zioni emodinamiche sulla velocità di flusso all'interno della malformazione.

### **Tomografia Computerizzata**

La tomografia assiale computerizzata è meno valida della risonanza magnetica nelle malformazioni venose extratrancolari. 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.

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.

### **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.

### **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.

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 extratrancolari.

### **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.

### **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 bioptico 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.

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. 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. 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.

## **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.

## **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.

## **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.

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.

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. 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.



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. 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. 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 morbilità 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. 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.

### **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 intraluminali.

La resezione chirurgica totale seguita da innesto / trasposizione venosa oppure la resezione chirurgica parziale seguita da un'endorrhafia 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.

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).

## **2.5 MALFORMAZIONI LINFATICHE**

---

### ***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 Extratroncolari e forme Troncolari.

ML Extratroncolari: 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.

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 Henneckam)
- Microcefalia con o senza corioretinopatia e linfedema
- Linfedema e atresia coanale

**e) Altre forme**

## **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.

## **MALFORMAZIONE LINFATICHE EXTRATRONCULARI (O SEMPLICI) DI TIPO MACROCISTICO (MLET-MC)**

### **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.

### **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.

#### **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.

#### **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).

#### **Indagini strumentali invasive:**

linfografia tradizionale, linfografia per puntura diretta, linfoscintigrafia, angiografia non trovano indicazione.

#### **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.

## **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.

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).

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 morbilità.

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.

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

## ***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.

## ***MALFORMAZIONE LINFATICHE EXTRATRONCULARI (O SEMPLICI) DI TIPO MICROCISTICO (MLET-mC)***

### ***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.

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

### ***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 esten-

sione, nelle quali si può ottenere un risultato definitivo.

**Laser:**

consentono i migliori risultati il laser Co2 ed il Neodimio YAG laser di superficie o interstiziale. Gli esiti sfavorevoli più frequenti sono la cicatrice e la recidiva locale.

**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.

**Scleroterapia:**

risultati in genere poco favorevoli. Le complicanze sono ulcerative immediate e cicatriziali a distanza.

***FOLLOW UP***

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

***MALFORMAZIONE LINFATICHE EXTRATRONCULARI (O SEMPLICI) DI TIPO MACRO-MICROCISTICO (MLET-mMC)***

***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.

***SCLEROTERAPIA***

Vedi i due capitoli precedenti.

***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 preope-

ratoria. 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'emitorace 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 Gorahm.

## **LASERTERAPIA**

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

## **MALFORMAZIONE LINFATICHE SINDROMICHE**

### **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.

### ***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.

### ***SINDROME DI 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 AAegenaes 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.

### ***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 spongiosa 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).

### ***CHILOTORACE PRIMARIO***

#### ***DEFINIZIONE ED ETIOLOGIA***

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 troncolare. 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 linfoscintigrafia sono indagini utili (ma non indispensabili), da utilizzare soltanto in previsione di procedure chirurgiche.

## **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.

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.

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 chilooso, è indicato almeno un secondo tentativo di terapia conservativa. 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.

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 linfoscintigrafia). 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.

## ***ASCITE CHILOSA***

### ***DEFINIZIONE ED ETIOLOGIA***

Si definisce ascite chiloosa il versamento chilooso addominale endoperitoneale.

L'etiologia è ignota, ma si pensa ad anomalia di sviluppo dei collettori linfatici addominali, con secondario sviluppo di linfangiectasie che gemono in sede intra-peritoneale. Tale situazione consente di inserire l'ascite chiloosa nel gruppo delle malformazioni linfatiche troncolari 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 chiloosa. 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 chiloosa del versamento e favorisce la detensione dell'addome con miglioramento della meccanica respiratoria.

La TC fornisce migliori dettagli della radice del mesentero ed

esclude masse compatibili il deflusso linfatico e/o venoso. La RM è utile per la conferma di ascite chilosa e per escludere altre patologie. La linfografia e linfoscintigrafia sono indagini da utilizzare soltanto in previsione di terapia chirurgica.

## **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 chiloso, è indicato almeno un secondo tentativo di terapia conservativa.

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 linfoscintigrafia) e la somministrazione preoperatoria di coloranti lipofili (es: Sudan black).

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

Gli shunt venoperitoneali si usano molto raramente, poiché il fluido chiloso 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.

## ***MALFORMAZIONE LINFATICHE TRONCULARI ARTI INFERIORI: LINFEDEMA PRIMARIO***

### ***DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONI***

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 linfoangiogenesi, 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 linfoangioidisplasie (LAD I), per distinguerle da quelle limitate ai linfonodi, indicate anche con il termine di linfoadenodisplasie (LAD II), nonché dalle forme miste, descritte anche come linfoangi-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-linfoangi-tici e parassitari.

### ***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.

## **TERAPIA**

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

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 Microinfografia 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.

## **2.6 MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE**

---

### **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. 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. Un'altra classificazione (Schobinger 1977) in 4 stadi tiene conto invece del differente impatto clinico delle MAV e della conseguente necessità di trattamento.

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. 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.

## **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 tronculari. 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 Psedokaposi sarcoma) può evidenziarsi sotto forma di papule e/o lesioni discromiche violaceo/purpuree.

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). 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 le 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).

### **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. 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).

### **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. 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.

### **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'aiuto diagnostico in quanto espresso nei tumori vascolari, ma negativo nella maggior parte delle malformazioni vascolari può essere ritrovato, invece, nelle MAV.

### **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. L'indicazione al trattamento è perentoria nello stadio 3 e 4 della classificazione di Schobinger, ma può essere estesa anche ai casi di dimorfismo più accentuato.

### **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 vascularizzati 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 alterna-

tivo, 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.

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 (arteriolovenose) specie nelle embolizzazioni con etanolo.

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.

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 (1 ml/kg), sia mediante il frazionamento dei boli (max. 0.14 ml/etanolo/Kg ogni 10').

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, arteriolo-venulari) 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).

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.

## **2.7 SINDROMI MALFORMATIVE COMPLESSE**

---

### **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)
- Possibile localizzazione 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.

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.

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.

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

Diagnostica: valutazione ecodoppler circolo venoso profondo, angioRM, monitoraggio ortopedico.

Terapia: varicectomie, scleroterapia, laser, epifisiodesi.

#### ***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.

Diagnostica: ecocolor Doppler, angioRM, monitoraggio ortopedico.

Terapia: conservativa, laser/embolizzazione in casi selezionati, epifisiodesi.

#### ***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.

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.

Diagnostica: angioRM.

Terapia: asportazione chirurgica lipomi/linfangiomi (eventuale scleroterapia), correzione chirurgica anomalie mani e piedi (amputazioni di minima), embolizzazione su MAV spinali.

### ***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.

Diagnostica: angioRM, monitoraggio cerebrale ed ortopedico, monitoraggio ecografico addominale (tumori rari)

Terapia: conservativa.

### ***Malformazione Capillare Diffusa con Ipertrofia (DCMO)***

Di recente identificazione.

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.

### ***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.

Epidemiologia: ignota. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0540).

Diagnostica: valutazione ecodoppler del circolo venoso.

Terapia: conservativa.

### ***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.

Diagnostica: RM / TC cerebrale e cranio-facciale.

Terapia: conservativa.

### ***Sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS)***

Clinica: emipertrofia, lipomi, macroglossia, onfalocele, visceromegalia, malformazione capillare centro facciale.

Epidemiologia ed eziopatogenesi: ignote. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0820).

Diagnostica: RM cerebrale e addominale.

Terapia: conservativa.

### ***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.

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.

### **CLAPO**

acronimo di Capillary Malformation of the Lower Limb, Lymphatic Malformation of the Faces and Neck, Asymmetry and partial/generalized Overgrowth.

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.

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

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.

### ***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'attivin receptor-like kinase-1 (ALK-1) che risiede nel cromosoma 12.

Diagnostica: angioRM/TC polmonare.

Terapia: trattamento dell'epistassi con fotocoagulazione laser, embolizzazione delle MAV polmonari, talidomide e bevacizumab in casi selezionati.

### ***Sindrome di Cobb***

Clinica: associazione metamerica di malformazione cutanea capillare con malformazione a-v spinale o paraspinale, sintomatologia neurologica di vario tipo.

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.

### ***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).

Eziopatogenesi: ignota.

Diagnostica: angioRM/TC, monitoraggio oculistico.

Terapia: conservativa, embolizzazione/tecniche stereotassiche in casi selezionati su MAV cerebrali.

### ***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.

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.

### ***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 mosaicismi somatici.

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.

### ***Anomalia vascolare fibro-adiposa (FAVA)***

Clinica: malformazione venosa extra-fasciale e intramuscolare associata a displasia fibroadiposa prevalente.

Epidemiologia: ignota (sindrome di recente identificazione).

Eziopatogenesi: ignota.

Diagnostica: angioRM.

Terapia: resezione chirurgica della muscolatura coinvolta (scleroterapia inefficace per la scarsa componente vascolare).

### ***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 intra-

cranico 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.