



LINEE GUIDA ANOMALIE VASCOLARI

Coordinatori Generali

Francesco Stillo

(Presidente)

Raul Mattassi

(Presidente Comitato Scientifico)

Coordinatori dei Capitoli:

Andrea Diociaiuti, Iria Neri, Francesco Stillo, Raul Mattassi,
Vittoria Baraldini, Pietro Dalmonte.

Autori:

B. Amato, O. Ametrano, G. Amico, V. Baraldini, G. Bianchini, C. Campisi, E. Cattaneo, F. Causin, R. Cavalli, G. Colletti, M. Corbeddu, P. Coppo, P. Dalmonte, A. De Fiores, P. Di Giuseppe, A. Diociaiuti, M. El Hachem, F. Esposito, E. Fulcheri, C. Gandolfo, F. Grussu, A. Guglielmo, M. Leuzzi, F. Manunza, R. Mattassi, L. Moneghini, N. A. Monzani, I. Neri, E.M. Nicodemi, C. Occella, M. Orso, F. G. Pagella, G. Paolantonio, F. Pasetti, M. Rollo, F. Ruggiero, L. Santecchia, L. Spaccini, F. Stillo, M. Taurino, M. Vaghi, G. Vercellio, M. Zama, A. Zocca.

Co-Autori:

M. Aguglia, E.L. Castronovo, E. De Lorenzi, E. Fontana, E. Gusson, J. Lanza, R. Lizzio, M. M. Mancardi, E. Rosina.



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 12 aprile 2021**

Coordinatori generali	Francesco Stillo – Presidente SISAV	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Cardio-Angio-Chirurgia - Casa di cura Guarnieri accreditata SSN, Roma.
	Raul Mattassi – Presidente Comitato Scientifico	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - Casa di cura Humanitas accreditata SSN, Varese.
Coordinatori dei capitoli	Andrea Diociaiuti	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - U.O.C. di Dermatologia Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma. Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.
	Iria Neri	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.
	Francesco Stillo	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Cardio-Angio-Chirurgia - Casa di cura Guarnieri accreditata SSN, Roma.
	Raul Mattassi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - Casa di cura Humanitas accreditata SSN, Varese.
	Vittoria Baraldini	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Pediatrica e Chirurgia Vascolare - UO Chirurgia delle Malformazioni Vascolari, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
	Pietro Dalmonte	Medico Chirurgo, Specialista in Cardio-Angio-Chirurgia - Libero Professionista, ex Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Autori	Bruno Amato	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Generale - Azienda Ospedaliera Federico II, Napoli.
	Orsola Ametrano	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia Pediatrica - Ospedale Santobono di Napoli, Napoli.
	Giulia Amico	Biologo Molecolare, Specialista in Genetica Medica - Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
	Vittoria Baraldini	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Pediatrica e Chirurgia Vascolare - UO Chirurgia delle Malformazioni Vascolari, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
	Giuseppe Bianchini	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - IRCCS – IDI, Roma.
	Corradino Campisi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Generale - Ordinario fuori ruolo Università degli Studi di Genova, Genova.
	Elisa Cattaneo	Medico Chirurgo, Specialista in Genetica Medica - Servizio di Genetica Medica, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
	Francesco Causin	Medico Chirurgo, Specialista in Neuroradiologia - Unità Operativa Complessa di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova, Padova.

Riccardo Cavalli	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia Pediatrica – UOC Dermatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano.
Giacomo Colletti	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Maxillo-Facciale – Libero Professionista, Milano. Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.
Marialuisa Corbeddu	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
Paola Coppo	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia Pediatrica - Azienda Ospedaliera Universitaria – Città della salute di Torino – Presidio pediatrica Ospedale Regina Margherita, Torino.
Pietro Dalmonte	Medico Chirurgo, Specialista in Cardio-Angio-Chirurgia - Libero Professionista, ex Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Antonio De Fiores	Medico Chirurgo, Specialista in Ecografia Diagnostica per Immagini - Casa di cura Guarnieri accreditata SSN, Roma.
Piero Di Giuseppe	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica – Libero Professionista, Milano.
Andrea Diociaiuti	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - U.O.C. di Dermatologia Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma. Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.
May El Hachem	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - U.O.C. di Dermatologia Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma. Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.
Francesco Esposito	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Responsabile UOS Radiologia d’urgenza – Ospedale Santobono di Napoli, Napoli.
Ezio Fulcheri	Medico Chirurgo, Specialista in Anatomia e Istologia Patologica – Università di Genova, Genova.
Carlo Gandolfo	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
Francesca Grussu	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica - Unità Operativa di Chirurgia Plastica – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
Alba Guglielmo	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.
Miriam Leuzzi	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.
Francesca Manunza	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Raul Mattassi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - Casa di cura Humanitas accreditata SSN, Varese.

Laura Moneghini	Medico Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica - SC Anatomia Patologia e Genetica Medica- PO San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano.
Nicola Adriano Monzani	Medico Chirurgo - UO di Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano, Milano.
Iria Neri	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - AOU – S. Orsola Malpighi – Università di Bologna, Bologna.
Ezio Maria Nicodemi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica – IRCCS IDI, Roma.
Corrado Occella	Medico Chirurgo, Specialista in Dermatologia - Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Massimiliano Orso	Metodologo e Documentalista, Master in Epidemiologia e Biostatistica – Regione Umbria, Direzione regionale Salute e Welfare, Perugia.
Fabio Giuseppe Pagella	Medico Chirurgo, Specialista in Otorinolaringoiatria - Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia. Associazione HHT Onlus.
Guglielmo Paolantonio	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Unità Operativa Radiologia Interventistica – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
Francesco Pasetti	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Istituto Scientifico Gaslini, Genova.
Massimo Rollo	Medico Chirurgo, Specialista in Radiologia - Dirigente II° Livello – Ospedale Bambino Gesù, Roma.
Federica Ruggiero	Medico Chirurgo - Chirurgia Vascolare Ospedale Sant'Andrea, Roma.
Luigino Santecchia	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
Luigina Spaccini	Medico Chirurgo, Specialista in Genetica Medica - Servizio di Genetica Medica, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
Francesco Stillo	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare e Cardio-Angio-Chirurgia - Casa di cura Guarnieri accreditata SSN, Roma.
Maurizio Taurino	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - Dirigente II° Livello – Chirurgia Vascolare Ospedale Sant'Andrea, Roma.
Massimo Vaghi	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - ASST Crema, Cremona.
Gianni Vercellio	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - Girandola Onlus, Milano.
Mario Zama	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Plastica - Unità Operativa di Chirurgia Plastica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

	Alfredo Zocca	Medico Chirurgo, Specialista in Medicina Interna - Unità Operativa Medicina Interna – POMM- ASST Fatebenefratelli, Milano.
Co-Autori	Maria Aguglia	Medico Chirurgo, Specialista in Ematologia - UOC di Patologia Clinica – PO "Vito Fazzi", Lecce. Associazione HHT Onlus.
	Enza Lucia Castronovo	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - UO Chirurgia delle Malformazioni Vascolari, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
	Elena De Lorenzi	Medico Chirurgo - UO Chirurgia delle Malformazioni Vascolari, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
	Elena Fontana	Medico Chirurgo, Specialista in Neuropsichiatria Infantile – AOUI (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata) di VERONA, Verona. Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.
	Elena Gusson	Medico Chirurgo, Specialista in Oftalmologia Pediatrica e Ortottica - UOC Oculistica Ospedale della Donna e del Bambino AOUI, Verona. Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.
	Jessica Lanza	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare - UO Chirurgia delle Malformazioni Vascolari, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.
	Roberta Lizzio	Medico Chirurgo, Specialista in Otorinolaringoiatria - Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia. Associazione HHT Onlus.
	Maria Margherita Mancardi	Medico Chirurgo, Specialista in Neuropsichiatria infantile - UO di Neuropsichiatria Infantile- Dipartimento di Neuroscienze- IRCCS Istituto "G. Gaslini", Genova. Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.
	Erica Rosina	Medico Chirurgo - Servizio di Genetica Medica, Ospedale dei Bambini "V.Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Università di Milano, Milano.
Segreteria tecnica	Daniele Chiti	Tecnico informatico, Frascati (Roma).
Revisori esterni	Marzia Lugli	Medico Chirurgo, Program Director del National Reference Training Center in Phlebology, Aiuto Corresponsabile dell'Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Hesperia Hospital, Modena.
	Oscar Maletti	Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Vascolare, Direttore del National Reference Training Center in Phlebology, Primario dell'Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, Hesperia Hospital, Modena.

Società scientifiche partecipanti

- Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari (SISAV)
- Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE)
- Collegio Italiano di Flebologia (CIF)
- Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)
- Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDEMaST)
- Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF)
- Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)
- Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (SICP)

Associazioni di pazienti

- Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili (ILA)
- Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber
- Associazione HHT Onlus

Sommario

INTRODUZIONE	9
METODOLOGIA	13
LINEE-GUIDA TUMORI VASCOLARI	20
TUMORI VASCOLARI	20
EMANGIOMI INFANTILI	21
EMANGIOMI CONGENITI	58
EMANGIOENDOTELIOMA E TUFTED ANGIOMA	64
LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI CAPILLARI	79
INTRODUZIONE	79
DIAGNOSI	86
TRATTAMENTO	90
LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI VENOSE	102
INTRODUZIONE	102
DIAGNOSI	106
TRATTAMENTO	111
LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE	129
INTRODUZIONE	129
DIAGNOSI	134
TRATTAMENTO	141
LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE	156
INTRODUZIONE	156
CRITERI DISTINTIVI Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo A	159
1.A - SINDROME DI KLIPPEL TRENAUNAY	164
2.A CLOVES	177
3.A CLAPO	181
4.A – FAVA	183
5.A MALFORMAZIONE CAPILLARE DIFFUSA CON IPERTROFIA (DCMO)	185
6.A MACROCEFALIA – MALFORMAZIONE CAPILLARE (M-CAP)	187
7.A - SINDROME DI PARKES-WEBER (PKWS)	189
8.A SINDROME DI PROTEUS (PS)	194
CRITERI DISTINTIVI Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo B	198
1B – SINDROME DI STURGE-WEBER (SSW)	198
2.B – SINDROME DI OSLER-WEBER-RENDU o TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA (HHT)	211

3.B – SINDROME DI COBB	231
4.B - BLUE RUBBER BLEB NOEVUS (BRBN) o SINDROME DI BEAN	233
5.B – SINDROME DI MAFFUCCI	237
6.B – SINDROME CON MALFORMAZIONI CAPILLARI-MALFORMAZIONI ARTERO- VENOSE (CM-AVM)	241
7.B MICROCEFALIA-MALFORMAZIONE CAPILLARE (MIC-CAP)	245
8.B – CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA (CMTC)	247
LINEE GUIDA MALFORMAZIONI LINFATICHE	250
1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE	250
2. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRATRONCULARI (o COMUNI) di tipo MACROCISTICO	251
3. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRA-TRONCULARI (o COMUNI) di tipo MICROCISTICO	268
4. TERAPIA FARMACOLOGICA	276
5. LOCALIZZAZIONI A RISCHIO	280
6. MALFORMAZIONI LINFATICHE COMPLESSE	287
7. MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI: LINFEDEMA PRIMARIO	300
Appendice 1	317
Appendice 2	355
Appendice 3	371
Appendice 4	524
Appendice 5	525
Appendice 6	531

INTRODUZIONE

Le prime Linee Guida italiane sulle Malformazioni Vascolari sono state realizzate nel 2014 (1) dalla SISAV che, dopo 6 anni, si prefigge di aggiornarle secondo gli studi recentemente pubblicati e le più attuali innovazioni scientifico-tecnologiche.

Per far sì che le raccomandazioni in materia siano il più possibile condivise e per facilitarne la fruizione sul territorio, sono state coinvolte anche le principali Società Scientifiche affini alle tematiche trattate: SICVE, CIF, SIAPAV, SIDEMAST, SICMF, SIRM e SICP.

In considerazione che le patologie congenite trattate appartengono al gruppo delle Malattie Rare (Vedi Decreto Legislativo 12/01/2017 del Ministero della Salute sui LEA), queste Linee Guida sono state compilate con l'intento di permettere ai colleghi medici (MMG, Pediatri, Radiologi, Dermatologi, Chirurghi Vascolari, Chirurghi Plastici, Chirurghi Maxillo-Facciali ecc.) che si trovassero a gestire eventuali pazienti affetti, di delinearne il miglior percorso diagnostico-terapeutico.

La distribuzione di queste Linee Guida alle figure professionali sul territorio avrà anche un importante impatto economico, poiché ridurrà il numero di prestazioni mediche eseguite dal paziente prima di arrivare alla diagnosi ed alla definizione della propria patologia, con conseguente beneficio anche per la salute psicologica dello stesso.

Gli obiettivi principali che ci prefiggiamo con la stesura di questo aggiornamento sono:

- Indicare i nuovi criteri di classificazione per un corretto inquadramento nosologico delle patologie in oggetto;
- Identificare i protocolli diagnostici specifici per ottimizzare l'iter degli esami strumentali;
- Definire le attuali indicazioni e i risultati delle differenti metodiche di trattamento per indirizzare verso la strategia terapeutica più idonea.

DEFINIZIONE

Le Anomalie Vascolari costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie dell'apparato circolatorio caratterizzate da alterazioni morfo-strutturali e/o funzionali di varia natura, gravità ed estensione che possono interessare ogni tipo di vaso ematico e/o linfatico, di qualunque calibro o distretto anatomico (1). Esse rappresentano un problema di grande rilevanza medico-sociale in quanto si tratta di patologie invalidanti che si manifestano in età pediatrica o giovanile con gravi alterazioni funzionali, estetiche e psicologiche.

ETIOLOGIA

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

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza globale delle anomalie vascolari nella popolazione rimane attualmente un dato non univoco. Diversi studi con campioni numerosi riportano valori stimati intorno al 4,5 % per le Anomalie Vascolari nel loro insieme. Per quanto concerne i Tumori Vascolari l'incidenza risulta essere circa del 5% in particolare facendo riferimento all'Emangioma infantile che rappresenta la forma più diffusa. (5-7)

CLASSIFICAZIONE

La classificazione nosologica delle Anomalie Vascolari è a tutt'oggi fonte di notevoli difficoltà e controversie a causa dell'eterogeneità delle entità clinico-patologiche e della confusione generata dalla terminologia medica del passato. L'esigenza di parlare un linguaggio scientifico universale ha condotto negli ultimi decenni alla ricerca di una classificazione internazionale che offra al clinico uno strumento semplice e pragmatico nel riconoscimento e nella gestione delle varie Anomalie Vascolari.

Nel 1996 l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) ha approvato una classificazione semplice e schematica che ha rappresentato la base per lo sviluppo delle successive classificazioni adottata sempre dall'ISSVA nel 2014 e nel 2018 (Tab. 1) (1,8,9), che rappresenta un'evoluzione della precedente classificazione di Mulliken e Glovacki del 1982.

Tab. 1 Classificazione ISSVA (2014-2018)
ANOMALIE VASCOLARI
Tumori vascolari
Benigni
Localmente aggressivi o borderline
Maligni
Malformazioni vascolari semplici
Malformazioni capillari
Malformazioni linfatiche
Malformazioni venose
Malformazioni artero-venose
Fistole artero-venose
Malformazioni vascolari combinate
Malformazioni capillaro-venose
Malformazioni capillaro-linfatiche

Malformazioni linfatico-venose
Malformazioni capillaro-artero-venose
Malformazioni capillaro-linfatico-artero-venose
Altre combinazioni
Malformazioni dei vasi maggiori
Malformazioni associate con altre anomalie

La classificazione ISSVA ha il pregio di essere semplice e schematica. Essa distingue le Anomalie Vascolari in due gruppi principali che si differenziano radicalmente sul piano anatomico-patologico: i Tumori Vascolari che vengono suddivisi in 3 gruppi in relazione al grado di aggressività neoplastica. Le Malformazioni Vascolari che sono costituite da alterazione disembrionogenetiche di vari distretti dell'apparato circolatorio e sono distinte in semplici e combinate ed in relazione alle caratteristiche emo-dinamiche, vengono suddivise in due sottotipi principali (ad Alto e Basso flusso) ai quali si aggiungono le forme complesse e/o combinate (1, 6, 7).

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, tale suddivisione consente di delineare il miglior percorso diagnostico-terapeutico per queste patologie.

CONCLUSIONI

In quanto patologie Rare, le Anomalie Vascolari sono lontane dalla gestione sanitaria quotidiana e ciò rende impervio il percorso del paziente sia dal punto di vista burocratico che medico.

La stesura e la diffusione di queste Linee Guida ha lo scopo perciò, di massimizzare il supporto ai pazienti attraverso una maggiore consapevolezza dei Medici curanti. In tal modo si potranno diminuire il numero di prestazioni sanitarie erogate, prima di giungere alla diagnosi e al trattamento con conseguente riduzione dell'impatto economico, ma soprattutto si otterrà un beneficio funzionale e psicologico per il malato.

Le necessità di questi pazienti rappresentano il focus del nostro lavoro e per questo, nella redazione delle Linee Guida, sono state rese partecipi anche l'Associazione dei malati ILA (Associazione Italiana Angiodisplasie), l'Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber e l'Associazione HHT (Sindrome di Rendu Osler Weber) ONLUS, che hanno svolto un ruolo rilevante nel confronto con i pazienti avendo avuto con gli stessi un contatto diretto con interviste sulle condizioni della malattia e sul gradimento delle Terapie.

I pazienti affetti da Patologie Rare Vascolari (Anomalie Vascolari), spesso devono affrontare lunghe traversie per ottenere una diagnosi corretta. Quasi tutti hanno dubbi, domande, a volte anche angoscianti, che non hanno trovato risposta o, almeno, sufficiente considerazione; d'altra parte il medico trova nella rarità della patologia

un ostacolo importante alle sue possibilità diagnostiche, quindi il ruolo delle Associazioni dei pazienti è determinante per consigliare percorsi corretti per la realizzazione di un iter diagnostico-terapeutico adeguato.

La SISAV (Società Italiana per lo Studio delle Anomalie Vascolari) dalla sua costituzione nel 2012, ha l'obiettivo primario di riunire in una comunità scientifica tutti gli operatori professionali, medici e non medici, che si dedicano alla ricerca, alla diagnosi ed alla cura delle Anomalie Vascolari.

La Società, raggruppando discipline e specialità diverse rappresenta un'entità originale nel panorama delle Società Medico Scientifiche ed è statutariamente espressione di quel concetto di multidisciplinarietà con cui debbono essere affrontate oggi le Anomalie Vascolari.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Stillo F, Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Vercellio G, Amato B, Bellini C, Bergui M, Bianchini G, Diociaiuti A, Campisi C, Gandolfo C, Gelmetti C, Moneghini L, Monti L, Magri C, Neri I, Paoloantonio G, Patrizi A, Rollo M, Santecchia L, Vaghi M, Vercellino N. Vascular Anomalies Guidelines by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *Int Angiol.* 2015;34(2 Suppl 1):1-45.
- 2) Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M, Watkins H, Seidman J, Olsen BR, Warman ML. Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p *Hum Mol Genet.* 1994; 3(9):1583-7.
- 3) Cohen, MM Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas and vascular malformations *Am J Med Genet* 2002; 108:265-82.
- 4) Vikkula, M., Boon, LM, Mulliken, JB Molecular genetics of vascular anomalies *Matrix Biol* 2001; 20:327-35.
- 5) Greene, Arin K. "Vascular anomalies: current overview of the field." *Clinics in plastic surgery* vol. 38,1 (2011): 1-5.
- 6) Lee BB., Laredo J., Neville R.F., Kim YW., Do Y.S. (2015) Epidemiology of Vascular Malformations. In: Mattassi R., Loose D., Vaghi M. (eds) *Hemangiomas and Vascular Malformations.* Springer, Milano.
- 7) Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1): e20183475.
- 8) Wassef M, Enjolras O Superficial vascular malformations: classification and histopathology *Ann Pathol.* 1999; 19(3):253-64. 7) Mulliken JB, Glowacky J Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics *Plast Reconstr surg* 1982; 69:412-22.
- 9) Belov S Anatomopathological classification of congenital vascular defects *Seminars in Vascular Surgery* 1993; 6(4):219-24.

I Coordinatori Generali delle Linee Guida:

Francesco Stillo

Presidente SISAV

Raul Mattassi

Presidente Comitato Scientifico

METODOLOGIA

La presente Linea Guida costituisce l'aggiornamento delle Linee Guida italiane sulle Malformazioni Vascolari (1) realizzate alla fine del 2014 dalla SISAV. La metodologia seguita nel presente aggiornamento è quella SIGN-versione GRADE (2), facendo anche riferimento alle indicazioni metodologiche contenute nelle Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG - Manuale operativo (3) e nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica (4), a cura del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC). La linea guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell'AGREE quality of reporting checklist (5) e, una volta ultimata, è stata valutata tramite lo strumento AGREE II (6).

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

Il gruppo di lavoro è multidisciplinare e comprende specialisti esperti nelle seguenti specialità: dermatologia, chirurgia vascolare e angiologia, chirurgia generale, chirurgia plastica, radiologia e neuroradiologia diagnostica e interventistica, chirurgia maxillo facciale, anatomia patologica e istopatologia, genetica medica e molecolare, linfologia, flebologia, chirurgia pediatrica ed ematologia. Oltre alla SISAV, società proponente, sono state coinvolte le principali Società scientifiche affini alle tematiche trattate: SICVE, CIF, SIAPAV, SIDEMAST, SICMF, SIRM e SICP. Sono state inoltre coinvolte nei lavori l'Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili (ILA), l'Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber e l'Associazione HHT Onlus.

INDIPENDENZA EDITORIALE

Per la stesura della presente Linea Guida non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno.

Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG. Le dichiarazioni sono consultabili sul sito web della SISAV (<http://sisav.eu/conflitti-dinteresse/>). Tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nella presente Linea Guida. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai

lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICI

Il primo passo metodologico è stato la formulazione di quesiti clinici strutturati secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome) rispetto ai quali sono state prodotte le raccomandazioni. I quesiti PICO sono stati formulati in modo condiviso dal panel multidisciplinare degli autori.

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Successivamente si è proceduto con l'effettuare delle revisioni sistematiche della letteratura per ciascun quesito PICO o per gruppi omogenei di quesiti. Per il capitolo delle Malformazioni vascolari complesse sono state effettuate ricerche della letteratura per le singole patologie. Le ricerche sono state effettuate in PubMed, nel Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e nel Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Le ricerche sono state fatte partire dal gennaio 2015 in poi, aggiornando le ricerche delle precedenti linee guida SISAV che arrivavano a dicembre 2014. L'elenco completo delle strategie di ricerca, insieme ai PRISMA Flow Diagram che descrivono il processo di selezione della letteratura, sono riportati nell'**Appendice 1**.

PROCESSO DI SELEZIONE E VALUTAZIONE CRITICA DELLA LETTERATURA

La selezione della letteratura è stata fatta in modo indipendente da coppie di autori per ciascun quesito clinico o per ciascun argomento. I criteri di inclusione ed esclusione su cui si è basata la selezione sono stati stabiliti a priori e sono basati sugli elementi del PICO e sui disegni di studio. La prima selezione è stata basata sulla lettura di titolo e abstract, mentre la seconda selezione ha riguardato l'analisi degli articoli in full-text. Eventuali discordanze di valutazione tra i due autori sono state risolte tramite la discussione. Una volta definiti gli articoli inclusi finali, gli autori hanno valutato in modo indipendente la qualità metodologica di ciascun articolo tramite apposite checklist qualitative previste dalla metodologia SIGN-versione GRADE (**Appendice 2**). Tali checklist sono state utilizzate per valutare la qualità delle revisioni sistematiche/metanalisi, dei trial clinici randomizzati (RCT), degli studi di coorte, degli studi caso-controllo e degli studi di accuratezza diagnostica. La qualità dei *case series* è stata valutata tramite la checklist dell'Institute of Health Economics (IHE) (7), mentre la qualità dei *case report* tramite la checklist Case reports guidelines (CARE) (8). Nel caso

in cui altre linee guida internazionali sono state utilizzate come base di evidenza, queste sono state preventivamente valutate tramite la checklist AGREE II, considerando come soglia minima di accettabilità uno score totale del 60% (Dimensioni 3 e 6: minimo 50%), come indicato nel Manuale operativo CNEC (3).

I livelli di evidenza attribuibili ai diversi disegni di studio valutati tramite le checklist sono mostrati nella Tabella 1.

Tabella 1. Livelli di evidenza	
1++	Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di trial clinici randomizzati, trial clinici randomizzati con un bassissimo rischio di bias
1+	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con basso rischio di bias
1-	Metanalisi, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con alto rischio di bias
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità, relative a studi caso-controllo o di coorte; Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento o bias ed una elevata probabilità che la relazione sia causale
2+	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento o bias ed una moderata probabilità che la relazione sia causale
2-	Studi caso-controllo o di coorte con un rischio alto di confondimento o bias ed un rischio significativo che la relazione non sia causale
3	Studi non analitici, ad es. case report e/o serie di casi clinici
4	Parere degli esperti

DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI

La metodologia usata prevede che, una volta completata la valutazione della qualità metodologica degli articoli inclusi, gli autori procedono con la compilazione del modulo Giudizio Ponderato (**Appendice 3**) per ciascun quesito clinico. Tale modulo è composto da due sezioni, A e B. Il giudizio ponderato tiene conto delle caratteristiche del complesso delle evidenze disponibili (parte A del modulo), rispondendo ai seguenti quesiti:

1) Quanto sono affidabili gli studi che contribuiscono al complesso delle evidenze? 2) I risultati degli studi sono concordi? 3) Gli studi sono rilevanti per la popolazione target? 4) Siamo certi di disporre di tutte le evidenze disponibili (valutazione di un possibile bias di pubblicazione)?

Successivamente viene compilata la parte B del modulo, che supporta gli autori nel passaggio dal livello delle evidenze alla direzione e forza delle raccomandazioni. Gli argomenti trattati nella parte B, sono: 1) Bilancio dei benefici e dei danni; 2) Accettabilità dell'intervento da parte dei pazienti/familiari/caregivers; 3) Applicabilità/fattibilità dell'intervento nel contesto dove verrà utilizzata la linea guida.

FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Una volta completata la compilazione di tutti i giudizi ponderati, gli autori li hanno presentati e discussi nel corso di una riunione plenaria svoltasi a Roma il 12/09/2020. In seguito alla presentazione, si è svolto un processo informale di raggiungimento del consenso sulla forza e direzione delle raccomandazioni.

Le raccomandazioni sono formulate su due livelli: forte e debole. Di norma, una evidenza di alta qualità derivata da studi ben condotti porta ad una raccomandazione forte, ma può accadere che, valutando le differenze tra la popolazione descritta negli studi e la popolazione target, l'accettabilità da parte dei pazienti e l'applicabilità degli interventi, la raccomandazione venga indicata come "debole". Viceversa, vi possono essere circostanze in cui l'evidenza è tecnicamente modesta, ma non ci sono aspetti negativi o controversi del trattamento e l'importanza clinica dell'argomento è tale da far comunque formulare una raccomandazione forte. I punti di buona pratica clinica (GPP) servono a supportare le decisioni degli utilizzatori delle LG, offrendo "indicazioni" da parte del panel degli autori sulla base della comune esperienza clinica pur in assenza di evidenze o in mancanza di sufficienti evidenze a supporto, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica. Si riporta di seguito uno schema riassuntivo dei gradi di raccomandazione (Tabella 2).

Tabella 2. Gradi di raccomandazione	
Giudizio	Raccomandazione
Gli effetti indesiderati superano chiaramente gli effetti desiderati	Raccomandazione forte contro
Gli effetti indesiderati superano probabilmente gli effetti desiderati	Raccomandazione debole contro
Il bilancio tra effetti indesiderati ed effetti desiderati è in stretto equilibrio o è incerto	Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial
Gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati	Raccomandazione debole a favore
Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	Raccomandazione forte a favore
Miglior pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del panel che redige la linea guida	Punto di Buona Pratica Clinica (GPP)

REVISIONE ESTERNA

La versione finale della linea guida è stata inviata in revisione esterna presso esperti indipendenti degli argomenti trattati e rappresentanti delle associazioni dei pazienti, allo scopo di ricevere da loro commenti e proposte di modifica o integrazione. È stato inoltre chiesto ai revisori di indicare eventuali fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione della linea guida e suggerimenti e strumenti per l'implementazione. I commenti

ricevuti dai revisori sono stati considerati dal panel degli autori, i quali hanno risposto ai commenti ed hanno deciso quali modifiche apportare al testo sulla base di tali commenti. I commenti dei revisori e le risposte del panel sono riportati nell'**Appendice 4**.

PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Si prevede di aggiornare la linea guida ogni tre anni, a partire dalla data di pubblicazione nella piattaforma SNLG. La metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione, o comunque una metodologia simile basata sull'approccio GRADE. Le ricerche della letteratura saranno fatte partire dalla data in cui sono state effettuate le presenti ricerche.

CONSIDERAZIONI RIGUARDO L'APPLICABILITÀ DELLE RACCOMANDAZIONI

Il panel degli autori ha espresso in un apposito punto del Giudizio Ponderato delle considerazioni circa l'applicabilità degli interventi oggetto di raccomandazioni rispetto al contesto dove verrà applicata la linea guida. In particolare, gli autori hanno considerato: attuabilità degli interventi nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello; esperienza richiesta agli operatori sanitari; risorse finanziarie, personale sanitario o risorse di altro tipo, necessarie per l'applicazione delle raccomandazioni. Ulteriori considerazioni circa l'applicabilità delle raccomandazioni e suggerimenti per migliorarne l'implementazione sono provenute dai revisori esterni. Le considerazioni circa l'applicabilità sono state tenute in considerazione dal panel degli autori nella formulazione delle raccomandazioni.

DIFFUSIONE E MONITORAGGIO

Una volta che la linea guida sarà ritenuta idonea per la pubblicazione dal CNEC, essa verrà pubblicata sul sito web SNLG e sul sito web delle Società scientifiche partecipanti; verrà inoltre presentata ai principali convegni in materia di malattie vascolari. Successivamente, la linea guida verrà tradotta e presentata per la pubblicazione ad una rivista peer-reviewed internazionale.

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'implementazione della linea guida, si prevede di effettuare un audit periodico annuale coinvolgendo un gruppo eterogeneo di professionisti sanitari provenienti da contesti assistenziali diversi, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente linea guida, anche tramite l'utilizzo di specifici indicatori clinici, e per raccogliere informazioni su eventuali fattori ostacolanti o facilitatori per l'implementazione della linea guida.

REPORTING

La linea guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell'AGREE quality of reporting checklist. Si allega in **Appendice 5** la checklist compilata.

DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE

Si allegano in **Appendice 6** le dichiarazioni del Produttore previste dal Manuale Operativo CNEC.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Stillo F, Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Vercellio G, Amato B, Bellini C, Bergui M, Bianchini G, Diociaiuti A, Campisi C, Gandolfo C, Gelmetti C, Moneghini L, Monti L, Magri C, Neri I, Paoloantonio G, Patrizi A, Rollo M, Santecchia L, Vaghi M, Vercellino N. Vascular Anomalies Guidelines by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *Int Angiol.* 2015;34(2 Suppl 1):1-45.
- 2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk> (ultimo accesso: 16/10/2020).
- 3) Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell'SNLG – Manuale Operativo, versione 3.02 – febbraio 2020. Disponibile al sito web: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/02/MO_SNLG_v3.02_feb2020.pdf (ultimo accesso: 16/10/2020).
- 4) Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, versione 1.3.2 aprile 2019. Disponibile al sito web: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf (ultimo accesso: 16/10/2020).
- 5) Cartabellotta A, Laganà AS. AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida. *Evidence* 2016;8(7): e1000146.
- 6) AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile a: www.gimbe.org/agree (ultimo accesso: 16/10/2020).
- 7) Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2014. Available from: <http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about> (ultimo accesso: 16/10/2020).
- 8) Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(5):38-43. doi:10.7453/gahmj.2013.008.

LINEE-GUIDA TUMORI VASCOLARI

AUTORI:

Andrea Diociaiuti, Marialuisa Corbeddu, Guglielmo Paolantonio, Francesco Esposito, Orsola Ametrano, Paola Coppo, Riccardo Cavalli, Laura Moneghini, Alfredo Zocca, Nicola Adriano Monzani, Francesca Grussu, Vittoria Baraldini, Mario Zama, May El Hachem

TUMORI VASCOLARI

CLASSIFICAZIONE

La classificazione adottata dalla “International Society for the Study of Vascular Anomalies” (ISSVA), e successivamente aggiornata ed ampliata nel 2018¹ suddivide i tumori vascolari in benigni, localmente aggressivi e maligni. Il nostro capitolo tratterà i tumori vascolari benigni e l'emangioendotelioma kaposiforme che fa parte dei localmente aggressivi.

I tumori vascolari benigni si suddividono in:

- a) Emangiomi infantili
- b) Emangiomi congeniti:
 - I. Rapidamente involutivi (RICH)*
 - II. Non involutivi (NICH)
 - III. Parzialmente involutivi (PICH)
- c) Tufted angioma*
- d) Emangioma a cellule fusate
- e) Emangioma epitelioido
- f) Granuloma piogenico (anche noto come emangioma capillare lobulare)
- h) Altri: emangioma targetoide emosiderotico, emangioma microvenulare, anastomosing hemangioma, emangioma glomeruloide, emangioma papillare, iperplasia endoteliale intravascolare papillare, nodulo angiomaso epitelioido cutaneo, emangioma elastolitico acquisito, emangioma a cellule Littoral della milza
- i) Lesioni correlate: amartoma angiomaso eccrino, angioendoteliomatosi reattiva, angiomaso bacillare.

* Questi tumori si possono associare a trombocitopenia e nel caso del tufted angioma a coagulopatia da consumo (fenomeno di Kasabach-Merritt).

EMANGIOMI INFANTILI

CLASSIFICAZIONE

Gli emangiomi infantili (EI) si distinguono attualmente

A. sul piano anatomico-clinico in:

- EI superficiali: crescita esofitica in rilievo rispetto al piano cutaneo
- EI profondi: caratterizzati da uno sviluppo prevalentemente tangenziale nello spessore dei tegumenti
- EI misti

B. a seconda della distribuzione, in:

- focali
- multifocali
- segmentali
- eruttivi

EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

L'EI è assai frequente con una prevalenza nella popolazione pediatrica del 3-10%². L'eziopatogenesi, tuttora sconosciuta, sembra essere multifattoriale. Il genere femminile, la razza caucasica, la prematurità, il taglio cesareo e il neonato da parto gemellare sono fattori di rischio così come l'età materna avanzata, la placenta previa e la pre-eclampsia². Molti dati suggeriscono una proliferazione clonale di cellule endoteliali che producono una vasculogenesi. I fattori maggiormente indiziati in letteratura sono l'ipossia³, l'embolizzazione placentare, le cellule staminali multipotenti, la mutazione somatica. I mediatori coinvolti nella patogenesi della proliferazione vascolare sono il VEGF, il GLUT1, l'IGF-2, il complesso mTOR, le angiopoietine ANG-1 e ANG-2, la E-selectina e il notch pathway⁴.

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, da una macchia bluastra pallida o da una area ricoperta da teleangectasie fini 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 di involuzione (1-5 anni); 3) fase involuta (5-10 anni)⁵:

- 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 5° mese mentre quelle profonde e quelle segmentali si manifestano più tardivamente e continuano a crescere più a lungo (anche sino ai 18 mesi).
- 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 o quasi, talvolta con esiti cicatriziali quali cute lassa, atrofia, teleangectasie e/o tessuto fibroadiposo.

Gli EI superficiali presentano maggior rischio di residui cicatriziali rispetto a quelli profondi. E' importante monitorizzare strettamente l'EI quando presenta uno schiarimento nei primi 3 mesi in quanto può essere segno precoce di ulcerazione della lesione piuttosto che di regressione⁶.

QUADRO CLINICO

EI superficiale: si presenta come una lesione papulosa o nodulare, 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 millimetri sino al coinvolgimento di un'area estesa (intero arto, emitracco, etc.).

EI profondo: appare come una tumefazione nodulare elastica, generalmente ben definita, ricoperta da cute di colorito normale, bluastra o con teleangectasie.

EI misto: presenta ambedue le componenti.

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

associate ad anomalie sottostanti (ad es. S. PHACES in caso di emangioma esteso del volto oppure PELVIS*, LUMBAR**, SACRAL*** in presenza di EI della linea mediana ano-genitale o lombosacrale).

La malformazione più grave frequentemente associata a PELVIS/SACRAL/LUMBAR è il lipomieleningocele.

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

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

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

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

S. PHACES: questa sindrome è stata descritta da I. Frieden nel 1996 come PHACE. La S finale che corrisponde al difetto sternale è stata sgiunta successivamente. Il sesso femminile è maggiormente colpito rispetto a quello maschile (rapporto 9/1). Gli EI segmentali sembrano essere conseguenti a sofferenza tissutale verosimilmente da difetto vascolare del territorio cutaneo affetto, infatti esordiscono spesso alla nascita con vasta area anemica. È 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 quasi costante presenza dell'emangioma segmentale del volto, in particolare la distribuzione a barba: regione mandibolare, preauricolare, mento, labbro inferiore, collo e talvolta sterno, oppure a livello dell'arto superiore con estensione alla regione laterale del torace⁷.

Emangioma infantile a crescita minima o assente (infantile hemangiomas with minimal or arrested growth, IHMAG): rappresenta una rara varietà di EI. Clinicamente è caratterizzato da chiazze vascolari formate da teleangectasie fini o grossolane con aspetto reticolare su cui successivamente, nel 30% dei casi, compaiono aree di proliferazione rappresentate più spesso da papule angiomatose disposte per lo più alla periferia delle

lesioni. Per definizione, la componente proliferativa non supera il 30% della superficie totale. L'IHMAG spesso si presenta circondato da un alone di vasocostrizione. Sedi predilette sono la parte inferiore del corpo ed in particolare gli arti, la regione perineale ed i glutei. Possibile complicanza è l'ulcerazione, più frequente nella localizzazione perineale. Talvolta si associa ad iper o ipotrofia dei tessuti coinvolti. L'IHMAG si differenzia dall'EI classico non solo per l'aspetto morfologico e la scarsa proliferazione, ma anche per l'epoca di comparsa in quanto è per lo più congenito e per l'assenza, nella maggior parte dei casi, dei fattori di rischio riferiti all'EI. Anche l'IHMAG segmentale specie se localizzato alla parte inferiore del corpo può associarsi a disrafismo e anomalie strutturali.

EI VISCERALI: le localizzazioni viscerali sono rare, ma verosimilmente sottostimate. La localizzazione epatica deve essere indagata con un'ecografia dell'organo in caso di emangiomi multipli eruttivi (emangiomatosi miliare), nei bambini di età inferiore a 6 mesi con oltre 5 emangiomi nodulari, in coloro con epatomegalia, con segni di cardiopatia congestizia. Gli emangiomi epatici possono essere focali, multifocali o diffusi^{8,9}.

Altre localizzazioni extracutanee sono possibili a livello laringeo nel caso di emangiomi segmentali, parotideo e più raramente a livello del sistema nervoso centrale (intracranici o intraspinali).

Per garantire una tempestiva valutazione specialistica e riduzione del potenziale rischio di complicanze è indicata l'individuazione degli emangiomi infantili ad alto rischio.

Gli EI ad alto rischio si dividono in:

- A rischio per la vita (EI sottoglottici ostruttivi, EI di grosse dimensioni che causano insufficienza cardiaca o epatica)
- A rischio di impatto funzionale (peri orbitale, nasale, labiale, laringotracheale, articolazioni, canale uditivo)
- A rischio di esiti estetici con rilevanza psicologica (localizzato sulla glabella, naso, filtro, mento, guancia, labbra con deformità della bocca, ghiandola mammaria nelle femmine) o ulcerati e non responsivi alle medicazioni locali
- A rischio per anomalie strutturali (es. S. PHACES o LUMBAR)¹⁰⁻¹².

Nel caso di EI a rischio di complicanze è indicato l'invio precoce ad un centro di riferimento, per permettere un eventuale intervento tempestivo e ottenere migliori risultati terapeutici.

Per decidere se indirizzare il paziente ad un Centro di riferimento, il pediatra può aiutarsi con l'Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS)¹³, una scala di valutazione validata, sviluppata da un gruppo di esperti internazionali, testata da pediatri Europei anche Italiani, il cui obiettivo è quello di migliorare la capacità del personale sanitario di decidere se e quando inviare a un centro di riferimento i pazienti con emangioma infantile. Si compone in una prima parte per l'individuazione di alcuni fattori di rischio, tramite una semplice risposta SI/NO. Questi sono:

- complicanze o potenziale rischio di complicanze (ulcerazioni, deficit visivi, difficoltà di alimentazione, stridore laringeo)
- terzo medio del viso e/o orecchie
- regione mammaria (nelle femmine)
- linea mediana lombosacrale Ampiezza ≥ 4 cm (focale o segmentale)
- numero di emangiomi ≥ 5

In caso di risposta affermativa è necessario riferire il paziente, se si è risposto NO a tutte le domande, si compila una tabella più dettagliata sulla localizzazione dell'emangioma, le dimensioni dell'emangioma più grande, età attuale del bambino e la crescita dell'emangioma nelle ultime due settimane. Con un punteggio ≥ 4 il paziente va inviato a un centro di riferimento, se <4 il paziente sarà monitorato dal proprio curante che ripeterà la valutazione della scala ad ogni visita di controllo per i primi 6 mesi.

DIAGNOSI

La diagnosi degli EI è generalmente clinica. Alcune localizzazioni richiedono un approccio multidisciplinare. 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.

Indagini diagnostiche

L'indagine di prima scelta nel caso di dubbio diagnostico è l'eco-color-doppler. In rari casi, specialmente per lesioni profonde, potrebbe essere necessaria una conferma istologica (Tab. 1).

Tuttavia, **indagini supplementari** di approfondimento sono necessarie in casi particolari:

La risonanza magnetica cerebrale, o addominopelvica, l'ecocardiogramma e la valutazione oculistica sono necessarie per indagare le forme sindromiche. La consulenza oculistica è necessaria anche per tutti i bambini con EI periorbitari. Inoltre, l'ecocardiogramma è indicato come screening di pazienti affetti da emangiomi larghi segmentali e nei bambini con emangiomi epatici e shunt artero-venosi significativi.

QUESITO 1

Quali indagini diagnostiche è necessario effettuare nei pazienti con EI con distribuzione “a barba” e stridore laringeo?

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

L'endoscopia delle vie aeree è da eseguire nei pazienti con EI anche di piccole dimensioni “a barba” e stridore per indagare un EI laringeo e avviare il trattamento precocemente (Raccomandazione forte a favore, Livello di evidenza 3).

Uno screening della funzionalità epatica e della coagulazione sono indicati in tutti i pazienti con emangiomi epatici multifocali, mentre quello tiroideo è necessario in presenza di EI estesi oppure multifocali numerosi¹⁴.

IMAGING DEI TUMORI VASCOLARI

Metodiche

L'ecografia, integrata con la tecnica color-Doppler, è la metodica di prima scelta, ampiamente disponibile, poco costosa, consente una valutazione dell'architettura, vascolarizzazione e dinamica di flusso di un tumore vascolare. I limiti sono l'operatore-dipendenza e la difficoltà per lo studio di lesioni più profonde ed estese. La risonanza magnetica (RM) è sicuramente la metodica di seconda scelta. Grazie a un imaging multiplanare e a maggiore risoluzione di contrasto per i tessuti molli, è ottimale per valutare l'estensione di malattia e i rapporti con le strutture anatomiche circostanti (ad esempio nelle forme sindromiche) o per le lesioni localizzate nei tessuti molli profondi, clinicamente non diagnosticabili. Può eventualmente definire la cellularità di una

lesione sospetta, mentre le sequenze angiografiche consentono lo studio dell'anatomia e della dinamica vascolare. I limiti della RM sono i maggiori tempi di esecuzione dell'esame e la necessità di un'anestesia generale/sedazione. Si evita la tomografia computerizzata per lo studio dei tumori vascolari nei bambini per ridurre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e la scarsa risoluzione di contrasto con i tessuti molli. Può essere necessaria nei casi d'interessamento osseo, in particolare nella regione testa-collo¹⁵⁻¹⁸.

QUESITO 2

Nei bambini con sospetto clinico di emangioma congenito o infantile, quali esami sono accurati per la diagnosi radiologica?

Per i tumori vascolari benigni raramente si ricorre all'imaging, se non per diagnosi cliniche incerte (lesioni profonde, obiettivamente non valutabili e per valutazione dell'estensione di una lesione profonda o la ricerca di anomalie associate) o per monitoraggio della risposta alla terapia medica¹⁹⁻²¹. Quando necessario, l'eco-color-Doppler è l'esame di prima scelta per la diagnosi^{15-18,22,23}.

In particolare, le caratteristiche eco-color-Doppler in comune tra i due tipi di emangiomi sono: localizzazione cutanea-sottocutanea, margini tendenzialmente ben definiti, variabilità nell'ecostruttura, alta densità vascolare, flusso arterioso e venoso al Doppler con elevate velocità di picco sistolico, bassi indici di resistenza (RI). Le caratteristiche ecografiche che differenziano significativamente gli emangiomi congeniti dagli infantili sono: visibilità delle strutture vascolari – apprezzabili in B-mode oltre la fascia profonda fino al muscolo – presenza di calcificazioni, possibili margini mal definiti e possibili microshunt artero-venosi (in particolare nei NICH). Inoltre il diametro delle strutture vascolari visibili in B-mode negli emangiomi congeniti è maggiore nei RICH e PICH, mentre la densità vascolare è maggiore nei NICH^{17,20,24}.

Gong nello studio retrospettivo del 2020 definisce le caratteristiche ecografiche e color-Doppler degli emangiomi infantili e congeniti²⁴. Inoltre, basandosi sull'elastosonografia gli emangiomi congeniti sono risultati più "soffici"/elastici degli infantili^{24,25}.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 2, sono stati individuati 4 review non sistematiche (narrative) e 5 serie di casi retrospettive^{16-21,24-26} (*Wildgruber 2019; Tomà 2019; Esposito 2019; Johnson 2017; Gong 2020; Jamshidian-Tehrani 2019; Fernández 2019; Weber 2017; Rotter 2017*).

Quando necessaria, l'ecografia è l'esame di prima scelta. La Risonanza Magnetica è indicata per la valutazione dell'estensione di malattia e per la diagnosi differenziale soprattutto per le lesioni profonde che non possono essere valutate clinicamente.

L'elastasonografia può supportare l'ecografia nella valutazione degli emangiomi.

Vi è coerenza tra gli studi analizzati. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi infantili e congeniti e la relativa semeiotica ecografica.

Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi di emangioma infantile e congenito nei casi clinicamente sospetti e/o incerti attraverso la diagnostica differenziale tra le metodiche non invasive (in primo luogo ecografia). Possibile diagnosi tardiva per eventuale inesperienza dell'operatore; la metodica ecografica è operatore dipendente. Considerando la non invasività, la semplicità di utilizzo e l'ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche, è risultata accettabile.

L'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti e vi è assenza di potenziali bias.

RACCOMANDAZIONI

L'eco-color-Doppler è lo strumento diagnostico di prima scelta per gli emangiomi con diagnosi clinica incerta.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)

QUESITO 3

Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli, l'eco-doppler è un esame accurato per la diagnosi di emangiomatosi epatica?

Iacobas raccomanda l'eco-color-Doppler del fegato come esame iniziale²⁷. Se la diagnosi resta incerta, bisogna eseguire una RM con mdc. Gli emangiomi epatici possono essere focali (prevalentemente congeniti), multifocali o diffusi (prevalentemente infantili). All'ecografia si presentano come formazioni uniformemente ipo- o iperecogene (per lesioni inferiori ai 3 cm), quelli piccoli generalmente omogenei (infantili), quelli più grandi (> 3 cm) ad ecostruttura più complessa ed eterogenea in rapporto a calcificazioni, componenti cistiche

e aree di fibrosi (congeniti). Variabilità al color-Doppler: segni di iperafflusso con possibili shunt artero-venosi o basse velocità sistole-diastoliche.

Alla RM gli emangiomi epatici sono tipicamente ipointensi in T1 ed iperintensi in T2. Possibile iperintensità in T1 è dovuta al sangue, mentre l'ipointensità in T1 e T2 alla fibrosi. Lo studio dinamico dopo mdc mostra enhancement globulare nelle fasi precoci seguite da graduale riempimento centripeto nelle fasi tardive. Nelle sequenze tardive con mdc epatospecifico, gli emangiomi epatici appaiono ipointensi rispetto al parenchima epatico.

Necessaria tuttavia l'integrazione dell'imaging con i dati clinico-anamnestici e laboratoristici (Alfafetoproteina AFP)²⁷. In genere i livelli di AFP sierica sono normali nei pazienti con emangiomi infantili epatici ma possono aumentare durante la fase proliferativa. Tuttavia essi non raggiungono mai livelli così alti come nei pazienti con epatoblastoma^{27,28}.

Xu riporta l'efficacia dell'associazione tra clinica ed ecografia nella diagnosi degli emangiomi infantili epatici²⁸. El-Ali ha descritto i reperti dell'ecografia con mezzo di contrasto per gli emangiomi epatici infantili e congeniti²⁹.

La diagnosi differenziale è con l'epatoblastoma o con le metastasi da neuroblastoma. Se le lesioni focali epatiche vengono rilevate dopo l'infanzia, l'imaging è dubbio o la storia clinica non supporta la diagnosi di emangioma, è raccomandata l'esecuzione di una RM con mdc^{27,30}.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 3, sono stati individuati: le linee guida americane, una review non sistematica (narrativa), uno studio osservazionale retrospettivo caso-controllo e una review retrospettiva²⁷⁻³⁰ (*Zavras 2020; Jacobas 2018; Xu 2018; El-Ali 2020*).

Jacobas definisce delle linee guida per la diagnosi e il management degli emangiomi attraverso un consenso multidisciplinare di esperti basato sulla letteratura²⁷.

Xu riporta che l'associazione della clinica con l'ecografia è sufficiente per la diagnosi di emangiomi epatici senza dovere ricorrere a metodiche imaging di secondo livello²⁸. El-Ali et al riporta l'utilità dell'ecografia con mezzo di contrasto per la diagnosi degli emangiomi epatici²⁹.

Vi è coerenza tra gli studi analizzati. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi epatici infantili e congeniti e la relativa semeiotica radiologica. Il beneficio della raccomandazione è di ottenere

la diagnosi ecografica di emangiomatosi epatica nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli senza dovere ricorrere a metodiche di secondo livello come la TC/RM, maggiormente costose e che richiedono esposizione a radiazione ionizzante (TC), anestesi per il maggiore tempo di acquisizione dell'esame (RM). È possibile una diagnosi tardiva per eventuale inesperienza dell'operatore; la metodica ecografica è operatore dipendente. Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.

RACCOMANDAZIONI

Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli, l'eco-doppler è l'esame più indicato per la diagnosi di emangiomatosi epatica.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2-)

QUESITO 4

Nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangioma cutaneo di grandi dimensioni quali esami diagnostici sono accurati per identificare la presenza di eventuali complicanze?

Le possibili complicanze degli emangiomi epatici congeniti sono il sanguinamento intralesionale, trombocitopenia, ipofibrinogenemia e scompenso cardiaco.

L'emangiomatosi epatica infantile diffusa è ad elevato rischio di scompenso cardiaco, non alla nascita come per il congenito ma nei mesi successivi, durante la fase proliferativa, con l'aumento dimensionale degli shunt, con mortalità è del 16%. Questa condizione richiede un monitoraggio maggiore e un tempo di follow-up più lungo rispetto alle altre forme multifocali cutanee. Anche se si concorda sulla necessità di controlli ecografici seriali del fegato, non è stato ancora definito un protocollo di monitoraggio delle lesioni. Tuttavia, il "Liver Hemangioma Registry" raccomanda controlli ecografici del fegato da eseguire ad intervalli progressivamente più lunghi, il primo di due settimane e continuando ogni due settimane in caso di stabilità. Aggiungendo 2 settimane all'intervallo dopo ogni valutazione stabile. Si raccomanda il monitoraggio degli emangiomi congeniti per almeno un anno, fino a quando l'ecografia epatica non mostra stabilità delle dimensioni e della vascolarizzazione per due volte di seguito. Si raccomanda continuo monitoraggio degli emangiomi infantili fino a loro completa involuzione^{27,31,32}.

Waelti ha determinato se ci sono criteri ecografici associati ad aumentato rischio di sanguinamento, ulcerazione o scompenso cardiaco per gli emangiomi congeniti rapidamente involutivi (RICH). In particolare, ha distinto tre categorie di vasi all'interno dei RICH in: "visibili", "ectasie venose" e "laghi venosi" e ha concluso che gli ultimi due pattern sono associati ad aumentato rischio di sanguinamento e di scompenso cardiaco³³.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 4, sono stati individuati in letterature uno studio osservazionale retrospettivo e due case report che hanno riportato l'importanza dell'imaging ecografico per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomi congeniti cutanei ed epatico^{27,31-33}. In particolare, Waelti identifica il pattern ecografico "venous like" associato al rischio di scompenso cardiaco e i pattern "venous like" e "venous ectasia" associati a rischio di sanguinamento³³ (*Jacobas 2018; Waelti 2018; Shah 2017; Lewis 2018*). Vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali. Stabilire un attento monitoraggio e/o trattamento delle lesioni a rischio imaging di complicanze. Complicanze: sanguinamento, ulcerazione o scompenso cardiaco. Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.

RACCOMANDAZIONI

L'eco-color-Doppler epatico è indicato come metodica di imaging di scelta per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangioma cutaneo di grandi dimensioni.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)

QUESITO 5

Nei bambini con emangioma cutaneo infantile segmentale quale esame diagnostico è accurato per evidenziare localizzazioni profonde e/o eventuali anomalie malformative associate?

La risonanza magnetica (RM) è la metodica di riferimento. Grazie a un imaging multiplanare e a maggiore risoluzione di contrasto per i tessuti molli, è ottimale per valutare l'estensione di malattia e i rapporti con le strutture anatomiche circostanti (ad esempio nelle forme sindromiche) o per le lesioni localizzate nei tessuti molli profondi, clinicamente non diagnosticabili. Può eventualmente definire la cellularità di una lesione

sospetta, mentre le sequenze angiografiche consentono lo studio dell'anatomia e della dinamica vascolare. I limiti della RM sono i maggiori tempi di esecuzione dell'esame e la necessità di un'anestesia generale/sedazione¹⁵⁻¹⁸. Gli emangiomi profondi si presentano iso-ipointensi in T1 ed iperintensi in T2, margini netti, possibili flow-voids interni riferibili strutture vascolari intralesionali ed intenso enhancement dopo mdc^{20,34}.

Nel sospetto di una sindrome PHACE(S), una RM/angio-RM dell'encefalo ed un ecocardiogramma dovrebbero essere sempre eseguiti e in caso di sospette anomalie, è necessario un completamento con cardioRM e angio-RM dell'arco aortico e dei vasi epiaortici. Non c'è un consenso sulla frequenza con cui eseguire i controlli imaging. In alcuni centri, nei casi ad alto rischio di eventi ischemici cardio-vascolari, gli esami vengono eseguiti ogni 3 mesi, in altri annualmente. Ogni caso va valutato individualmente³⁵.

Nelle forme sindromiche PELVIS, LUMBAR, SACRAL, Subiabre-Ferrer consiglia, in accordo con la letteratura, l'esecuzione dell'ecografia entro i 4-6 mesi, prima che termini l'ossificazione degli elementi spinali posteriori. La RM va eseguita, ma non prima dei 6 mesi, quando è ben formato il tessuto adiposo attorno al filum terminale³⁶.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 5, sono stati individuati in letteratura 2 studi osservazionali retrospettivi, una review non sistematica (narrativa) e un case report con review della letteratura con riferimento ad emangiomi della regione orbitaria e parotidea e alle forme sindromiche (PHACEs e LUMBAR/SACRAL)^{20,34-36}. Anche se l'ecografia è l'esame di prima istanza, la RM è la più informativa per valutare il coinvolgimento profondo (*Weber 2017; Albanese 2019; Subiabre-Ferrer 2018; Rotter 2018*).

Vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target. Corretto management degli emangiomi cutanei a localizzazione profonda e delle forme sindromiche. Anche se il principale svantaggio della RM è il costo e la necessità di un'anestesia, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.

Fattibile anche se non sempre ampiamente disponibile nell'intero contesto nazionale

RACCOMANDAZIONI

La RM è indicata come metodica imaging di scelta per evidenziare localizzazioni profonde e/o eventuali anomalie associate nei bambini con emangioma cutaneo infantile.

QUESITO 6

Nei pazienti con diagnosi clinica incerta di tumore vascolare, quali indagini radiologiche sono necessarie per la diagnosi differenziale con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli?

I tumori vascolari vengono inseriti nel gruppo delle tumefazioni dei tessuti molli che si distinguono in due categorie: lesioni neoplastiche e non-neoplastiche¹⁸. Tomà definisce l'ecografia come esame di prima scelta – seguito ovviamente della RM – grazie alla sua ampia disponibilità, mancanza di radiazioni ionizzanti e indipendenza da anestesia/sedazione¹⁸. In particolare, riporta la diagnosi differenziale (modificata da Kransdorf) delle lesioni dei tessuti molli in funzione del pattern ecografico: per i tumori vascolari la diagnosi differenziale è in funzione del pattern lobulato ipoecogeno, ipervascolare e iperecogeno.

Ding evidenzia il ruolo dell'ecografia nella diagnosi differenziale tra emangioma infantile profondo e malformazione venosa, sottolineando inoltre l'utilità a riguardo dell'elastosonografia (gli emangiomi infantili appaiono meno "elastici" delle malformazioni)³⁷. Zaltsberg definisce i reperti ecografici degli emangiomi infantili non specifici ed illustra la diagnosi differenziale con le lesioni dei tessuti molli ad alta densità vascolare³⁸. Tuttavia, l'ecografia può essere fuorviante perché la grande parte dei tumori dei tessuti molli pediatrici può mimare un'anomalia vascolare e viceversa. Essere in grado di distinguere i più comuni "imitatori" delle anomalie vascolari è fondamentale non solo per una diagnosi precoce e corretta ma anche per ottimizzare la gestione del paziente¹⁸.

La risonanza magnetica (RM) è comunque la metodica di riferimento nei casi clinicamente ed ecograficamente sospetti^{15-18,39,40}.

Tuttavia, in alcuni distretti, come quello orbitario, i reperti RM degli emangiomi infantili e dei tumori maligni (rhabdomyosarcoma) si sovrappongono rendendo difficile la diagnosi differenziale radiologica. In questi casi Saito e Kralik riportano che le sequenze in diffusione possono aiutare a definire la cellularità della lesione in studio: i tumori maligni, frequentemente associati ad aumentata cellularità, ridotto spazio extracellulare e nuclei di grandi dimensioni, presentano restrizione della diffusività con iperintensità di segnale nelle sequenze DWI e bassi valori di ADC, mentre gli emangiomi ipointensità di DWI e alti valori di ADC^{39,40}.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 6, sono stati individuati: una review non sistematica (narrativa), un pictorial essay e tre studi osservazionali retrospettivi ^{18,37-40} (*Ding 2019; Saito 2019; Kralik 2018; Esposito 2019; Zaltsberg 2020*).

L'eco-color-Doppler è la metodica di prima scelta, in particolare per le lesioni superficiali, per ampia disponibilità, bassi costi, assenza di radiazioni ionizzanti e di sedazione per i bambini. In particolare, Tomà riporta la diagnosi differenziale delle lesioni dei tessuti molli in funzione dei pattern ecografici. La RM, per i potenziali rischi legati alla sedazione/anestesia generale e quelli emergenti per l'accumulo di mezzi di contrasto, è la metodica di seconda scelta, da eseguire in caso di esame ecografico non diagnostico. In particolare, Kralik e Saito sottolineano l'utilità in RM delle sequenze in diffusione per la diagnosi differenziale tra emangiomi infantili e tumori maligni dei tessuti molli nei pazienti pediatrici.

Vi è coerenza tra gli studi analizzati. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target. Il beneficio della raccomandazione è di offrire la diagnosi radiologica differenziale per i casi clinicamente sospetti e/o incerti.

RACCOMANDAZIONI

L'eco-color-Doppler e la RM sono indicati come metodiche imaging necessarie per la diagnosi differenziale dei tumori vascolari con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli, (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

DIAGNOSTICA ISTOLOGICA DEI TUMORI VASCOLARI

La diagnostica istologica dei tumori vascolari richiede, come per tutte le patologie:

- a) La correlazione clinico-patologica
- b) L'impiego di markers immunoistochimici per supportare le ipotesi diagnostiche istologiche
- c) La conoscenza della diagnostica differenziale.

I tumori vascolari sono caratterizzati da una grande varietà di istotipi che vanno da forme benigne più frequenti, in particolare in sede cutanea (emangiomi infantili), a forme benigne più rare (emangiomi congeniti), a forme a grado intermedio di malignità, estremamente rare (emangioendoteliomi), a forme maligne, rare e legate talora a fattori eziologici riconosciuti come l'angiosarcoma post-radioterapia ed il sarcoma di Kaposi in soggetti affetti da AIDS ⁴¹. Oltre alla già numerosa e riconosciuta varietà di istotipi, nuove entità sono state descritte

quali l'emangioendotelioma pseudomiogenico⁴² e l'emangioma poichilodermico simil-placca. Quest'ultimo è caratterizzato da una proliferazione vascolare "a banda" nel derma superficiale⁴³. L'ausilio delle indagini immunocitochimiche e la scoperta progressiva di anticorpi hanno permesso e permettono ancora di definirli in modo sempre più preciso, in particolare anticorpi come il FOSB, il MYC e il CAMTA1 sono gli ultimi riconosciuti utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico⁴⁴⁻⁴⁶, dell'angiosarcoma, in particolare post-radioterapia^{47,48} e dell'emangioendotelioma epitelioido⁴⁹. Il marcatore GLUT-1 si conferma inoltre di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede⁵⁰. Mentre l'esame clinico e per immagini permettono di inquadrare e diagnosticare una discreta quantità di tumori vascolari, l'esame istologico assume importanza nella diagnostica differenziale specie con le neoplasie epiteliali maligne metastatiche in alcune sedi critiche come nella mammella, nel rene e nel polmone⁵¹⁻⁵³.

Tabella 1: istopatologia dei tumori vascolari

	Quadro istologico	Immunoistochimica
Tumori benigni		
Emangioma infantile	<p>Pattern di crescita: ben circoscritto, lobulato.</p> <p>Aspetti evolutivi differenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>fase precoce/proliferativa</u>: vasi capillari dal lume pressoché virtuale, cellule endoteliali rigonfie, mitoticamente attive e periciti prominenti - <u>fase tardiva/involutiva</u>: progressivo ampliamento del lume vascolare, appiattimento ed apoptosi delle cellule endoteliali, ispessimento della membrana basale vascolare ed interposizione di tessuto fibro-adiposo. 	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, Fli-1 ed ERG) WT-1, GLUT-1
Emangioma congenito	<p>Pattern di crescita: circoscritto.</p> <p>Tre sottotipi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>rapidamente involutivo (RICH)</u>: piccoli capillari con endoteli prominenti nel lume e sottile membrana basale ed aspetti involutivi consistenti nell'ispessimento delle membrane basali capillari, fibrosi, focolai di flogosi cronica, calcificazioni distrofiche, trombosi e depositi di emosiderina - <u>non involutivo (NICH)</u>: ampi lobuli a margini netti costituiti da capillari con endoteli a volte prominenti nel lume e membrana basale sottile, ispessita a tratti. Spazi inter-lobulari fibrosi con vasi drenanti, ampi, a volte a parete muscolare ispessita simulati malformazioni e fistole artero-venose 	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, Fli-1 ed ERG); GLUT-1 negativo

	- <u>parzialmente involutivo</u> (PICH): aspetti istologici indistinguibili dal NICH	
Emangioma epitelioido	<p>Pattern di crescita: ben circoscritto, lobulare.</p> <p>Vasi di piccole dimensioni con endotelio epitelimorfo a tratti obliterante il lume vascolare, privo di atipie e con minima attività mitotica. Presenza di periciti perivascolari, monofilari. In alcuni casi si associa intenso infiltrato flogistico cronico ed acuto a componente granulocitaria eosinofila.</p>	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, ed ERG) raramente citocheratina e FOSB
Emangioma “tufted”	<p>Pattern di crescita: a lobuli multipli a sede dermica ed ipodermica con aspetto a “palle di cannone” (cannonball appearance), spesso delimitati da derma attraversato da vasi linfatici.</p> <p>I capillari costituenti i lobuli hanno lumi tondeggianti o a fessura, con endotelio da rigonfio a fusato, con mitosi limitate e privi di atipie, con discreta componente pericitaria.</p>	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, ed ERG); marcatori linfatici (D2-40; LYVE1 e PROX1)
Tumori intermedi (localmente aggressivi)		
Emangioendotelioma kaposiforme	<p>Pattern di crescita: lobulare/infiltrativo a sede dermo-ipodermica, nei tessuti molli superficiali e profondi, con bande fibrose tra le quali si alternano aspetti simili agli emangiomi e al sarcoma di Kaposi.</p> <p>Cellule endoteliali prive di atipie, con vacuolizzazione citoplasmatica e minima attività mitotica. Possibili microtrombi in sede luminale.</p>	Endotelio positivo per: comuni marcatori endoteliali (CD31, CD34, ed ERG); marcatori linfatici (D2-40; LYVE1 e PROX1)
Tumori intermedi (raramente metastatizzanti)		
Emangioendotelioma pseudomiogenico	<p>Pattern di crescita: infiltrativo, prevalentemente in fascicoli lassi ed elementi singoli nei tessuti molli profondi.</p> <p>Elementi endoteliali fusati/simil-rabdomioblasti, con nucleo nucleolato, moderata atipia e minima attività mitotica.</p>	Endotelio positivo per: citocheratine (AE1/AE3); marcatori endoteliali (Fly-1 ed ERG); FOBS
Tumori maligni		
Emangioendotelioma epitelioido	<p>Pattern di crescita: angiocentrifugo con crescita espansiva/infiltrativa in stroma sclerotico/mixo-ialino.</p> <p>Elementi epitelimorfi/stellariformi in cordoni ed elementi singoli in stroma mixo-ialino, con citoplasma rosa pallido/”a vetro smerigliato”, possibile presenza di alcuni eritrociti intracitoplasmatici, nucleo tondeggiate/reniforme, mitosi e necrosi rare.</p>	Endotelio positivo per: marcatori endoteliali in variabile % (CD31, CD34, D2-40; Fli-1 ed ERG); citocheratine; CAMTA1
Angiosarcoma	<p>Pattern di crescita: infiltrativo, con formazione di lumi irregolari, cordoni ed elementi singoli.</p>	Endotelio positivo per: marcatori endoteliali in variabile % (CD31, CD34, D2-40; Fli-1

	Elementi endoteliali a vari gradi di atipia, con attività mitotica e necrosi variabile.	ed ERG); citocheratine in % variabile; MYC
--	-----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------

QUESITO 7

Nei pazienti con sospetto clinico di tumore vascolare, sono indicati l'esame istologico o esami di imaging al fine di differenziarlo da lesioni maligne vascolarizzate?

La risonanza magnetica o altri esami di imaging non sembrano poter sostituire l'esame istologico nella diagnostica dei tumori vascolari rispetto a neoplasie di altra natura, riccamente vascolarizzate^{51,52}.

Solamente negli emangiomi atipici vertebrali la risonanza magnetica sembra rivestire un ruolo significativo⁵³.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 7, sono stati individuati tre studi⁵¹⁻⁵³ (*Mantilla, 2016; Sternberg, 2015; Hsieh, 2018*).

La raccomandazione deriva da studi retrospettivi su casistiche limitate, mentre sarebbero necessari studi prospettici su casistiche più numerose con confronto diretto tra le differenti indagini diagnostiche. Le conclusioni degli studi analizzati sono limitatamente alle lesioni vascolari a sede mammaria in una casistica retrospettiva di 27 pazienti che evidenzia la necessità di ricorrere all'esame istologico non essendo i dati clinici e per immagini dirimenti tra lesioni benigne e maligne. In 2 studi clinici con neoplasie a carico di organi interni, di cui uno retrospettivo su 15 pazienti con lesione renale l'imaging preoperatorio non sembra essere in grado di differenziare con certezza gli emangiomi da tumori maligni⁵¹⁻⁵³.

Gli esperti concordano che la risonanza magnetica o altri esami di imaging non possono sostituire l'esame istologico nella diagnostica dei tumori vascolari rispetto a neoplasie di altra natura riccamente vascolarizzate. L'unico rischio segnalato con l'esame istologico è il sanguinamento; altra limitazione è la fattibilità solo in centri ove è possibile effettuare tecnicamente il prelievo il che dipende dall'organo interessato; inoltre è indispensabile un'esperienza istopatologica adeguata.

Solamente negli emangiomi atipici vertebrali la risonanza magnetica sembra rivestire un ruolo significativo.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e non presentano possibili bias.

RACCOMANDAZIONI

L'esame istologico rappresenta un utile ausilio alla clinica e alle indagini di imaging per differenziare le lesioni vascolari benigne dalle lesioni maligne.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

QUESITO 8

Nei pazienti da sottoporre ad esame istologico per sospetto di tumore vascolare, quali colorazioni istochimiche/immunocitochimiche sono necessarie ai fini diagnostici?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 8, sono stati analizzati 8 studi⁴³⁻⁵⁰ (*Sugita 2016; Ortins-Pina 2018; Hung 2017; Fraga-Guedes 2015; Udager 2016; Doyle 2016; Semkova 2019; da Silva Filho 2017*).

La determinazione immunocitochimica per FOSB è specifica e sensibile per la diagnosi istologica dell'emangioma epitelioido e del emangiendotelioma pseudomiogenico, ed è pertanto utile per la diagnosi differenziale con entità istologicamente simili (il nodulo angiomaso epitelioido cutaneo, emangiendotelioma epitelioido, l'angiosarcoma, l'angiosarcoma epitelioido ed il sarcoma epitelioido)⁴⁴. La determinazione immunocitochimica per Myc è molto specifica e poco sensibile per la diagnosi istologica degli angiosarcomi secondari della mammella ed è associata a prognosi infausta⁴⁷. Gli angiosarcomi de novo ad alto grado hanno una espressione immunocitochimica di Myc maggiore rispetto a quelli di basso grado⁴⁸. La determinazione immunocitochimica per CAMTA1 è altamente specifica e sensibile per la diagnosi istologica di emangiendotelioma epitelioido⁴⁹. All'elenco degli emangiomi è stata aggiunta una nuova variante caratterizzata istologicamente da una proliferazione vascolare "a banda" nel derma superficiale⁴³. La determinazione immunocitochimica per GLUT-1 è importante per la diagnosi di emangiomi infantili del cavo orale⁵⁰.

Gli studi concordano sul fatto che la risonanza magnetica o altri esami di imaging non sembrano poter sostituire l'esame istologico nella diagnostica dei tumori vascolari rispetto a neoplasie di altra natura, riccamente vascolarizzate.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomandano indagini immunocitochimiche per definire la diagnosi dei tumori vascolari.

Il marcatore GLUT-1 è di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede. Gli anticorpi FASD, il MYC e CAMTA1 sono utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico, dell'angiosarcoma (in particolare post-radioterapia) e dell'emangioendotelioma epitelioido.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-)

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 embricarsi fra loro al fine di bloccare la fase proliferativa, accelerare l'involuzione spontanea delle lesioni, prevenire e correggere precocemente gli esiti post-involutivi.

QUESITO 9

Quali sono le indicazioni al trattamento sistemico con propranololo nei pazienti affetti da EI?

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

L'indicazione al trattamento è limitata agli EI a rischio di vita (scompenso cardiaco ad alta portata o ostruzione/compressione delle vie respiratorie), a rischio di danno funzionale (vista, nutrizione, udito e manualità), di danno estetico rilevante e/o permanente e agli EI ulcerati che non rispondono ai trattamenti topici standard (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4).

QUESITO 10

Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze nel trattamento di prima linea, il propranololo orale ha maggior efficacia e sicurezza rispetto ai corticosteroidi orali?

PROPRANOLOLO

Il propranololo è il farmaco di prima scelta per il trattamento degli EI, una metanalisi mostra che il propranololo orale è superiore ad ogni altro trattamento per gli EI e può essere utilizzato come terapia di prima linea ad un dosaggio di 2 mg/kg/die⁵⁴. Il propranololo è un antagonista beta adrenergico non selettivo. Il farmaco agisce

attraverso un'azione vasocostrittiva, un'azione di inibizione del VEGF ed un effetto a lungo termine dovuto all'induzione di apoptosi cellulare⁵⁵.

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.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 10 sono stati individuati in letteratura una metanalisi e un trial clinico randomizzato che descrivevano pazienti con EI^{12,54,56} (Yang 2019; Kim 2017; Krowchuk 2019).

La metanalisi di Yang mostra che il propranololo orale è superiore ad ogni altro trattamento per gli EI e può essere utilizzato come terapia di prima linea ad un dosaggio di 2 mg/kg/die. Sono inclusi anche trial non randomizzati e studi di coorte data la limitatezza del campione. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e metanalisi, con i seguenti risultati: alta qualità ++⁵⁴.

Lo studio randomizzato controllato di Kim mostra che il propranololo non è inferiore allo steroide nell'effetto terapeutico sugli EI. Lo studio non è in doppio cieco. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per studi randomizzati, con i seguenti risultati: qualità accettabile +⁵⁶.

Sono state inoltre analizzate le linee guida americane mediante e l'AGREE Reporting Checklist 2016, che identificano il propranololo orale come terapia di prima linea per gli EI che richiedono trattamento, con una raccomandazione forte¹².

Gli studi sono coerenti nell'indicare il propranololo orale come terapia di prima linea negli EI che necessitano di trattamento. Sono inclusi un trial randomizzato, una metanalisi e una linea guida.

Il trattamento degli EI con propranololo ha dimostrato di avere efficacia superiore a quello con steroide e una minore incidenza di complicanze. Gli effetti collaterali sono noti ma controllabili e transitori. Prevalentemente disturbi del sonno, broncospasmo, bradicardia, disturbi gastrointestinali e ipoglicemia. In caso di alcune condizioni la dose del farmaco potrebbe essere inferiore a quella raccomandata ottenendo un risultato inferiore. Per esempio, la prematurità, il basso peso e la sindrome PHACE.

RACCOMANDAZIONI

Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze il propranololo orale è il trattamento di prima linea poiché ha dimostrato maggior efficacia e sicurezza rispetto ai corticosteroidi orali (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I++)

QUESITO 11

Per ridurre il rischio di complicanze nel neonato/lattante con emangioma infantile è indicata l'educazione dei genitori alla conoscenza della storia naturale degli EI e l'educazione terapeutica per la gestione domiciliare dell'eventuale terapia con propranololo?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 11 sono state analizzate le linee guida americane, che affermano che l'educazione terapeutica dei genitori aumenta l'aderenza alla terapia e migliora la gestione domiciliare ¹² (Krowchuk 2019). L'educazione dovrebbe comprendere spiegazioni sulla patologia e la sua storia naturale, le potenziali complicanze e la sua evoluzione. Qualora si renda necessaria una terapia, lo specialista dovrebbe educare i genitori sul farmaco, il dosaggio, i possibili eventi avversi e la durata attesa del trattamento, anche servendosi dell'ausilio di un foglio informativo.

Le evidenze sono state valutate mediante l'AGREE Reporting Checklist 2016 per le linee guida con i seguenti risultati: concordanza delle evidenze in merito alla necessità di educare i genitori dei pazienti affetti da EI.

L'evidenza analizzata è concorde anche con il parere degli esperti. I benefici superano i danni nell'attuazione di strategie di educazione. L'intervento è accettabile per i genitori e i pazienti, anzi migliora la gestione domiciliare, riducendo gli accessi ambulatoriali o ospedalieri.

RACCOMANDAZIONI

Per ridurre il rischio di complicanze nel neonato/lattante con emangioma infantile è indicata la formazione dei genitori alla conoscenza della storia naturale degli EI e l'educazione terapeutica per la gestione domiciliare della terapia con propranololo (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4)

Timing, dose e follow up del trattamento

QUESITO 12

Quali sono le indagini preliminari necessarie per il trattamento sistemico con Propranololo negli EI?

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

Una valutazione cardiologica e ECG vanno eseguite per nulla osta al trattamento (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4*).

QUESITO 13

Qual è il timing raccomandato per l'avvio della terapia sistemica con Propranololo negli EI?

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

Il trattamento, qualora indicato, deve essere avviato il prima possibile (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+*).

QUESITO 14

In quale setting e con quali accorgimenti è raccomandato procedere alla somministrazione della prima dose della terapia sistemica con propranololo?

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

Il trattamento deve essere iniziato solo in ambiente esperto ed equipaggiato alla gestione di eventuali effetti collaterali, in particolare cardiovascolari (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4*).

La terapia deve essere iniziata in regime di degenza ordinaria nei bambini ad alto rischio considerando anche la compliance e il livello socioculturale della famiglia e le eventuali comorbidità.

QUESITO 15

Per garantire maggior sicurezza nei lattanti con emangioma infantile e ad elevato rischio di complicanze da propranololo, in caso di età corretta <2 mesi, di peso <2kg, con comorbidità, o con genitori di basso

livello socio-culturale, è opportuno avviare il trattamento in regime di degenza ordinaria o di ricovero diurno?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 15 è stata analizzata una review della letteratura, che indica come il trattamento debba essere iniziato in una struttura equipaggiata per la gestione immediata degli eventi avversi (es. bradicardia). Il ricovero è necessario nei casi in cui il paziente abbia un'età corretta <2 mesi e peso <2kg, in caso di inadeguato supporto sociale, comorbidità cardiovascolari, respiratorie o di controllo glicemico ¹⁴ (*Léauté-Labrèze 2017*).

Vi è coerenza tra gli studi inclusi nella review. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono gli emangiomi infantili che necessitano di un setting particolare di gestione in ricovero ordinario. L'intervento proposto permette una gestione più sicura degli EI in pazienti a rischio di sviluppare eventi avversi, legati sia alle comorbidità che al contesto sociale.

Disagio per la famiglia legato al ricovero del bambino. Le comorbidità sono le motivazioni per attuare l'intervento (ricovero). L'intervento è attuabile nei centri di riferimento attrezzati per un'assistenza in regime di ricovero ordinario di un lattante.

RACCOMANDAZIONI

Per garantire maggior sicurezza nei lattanti con emangioma infantile ad elevato rischio di complicanze da propranololo, in caso di età corretta <2 mesi, di peso <2kg, con comorbidità, o con genitori di basso livello socio-culturale, è opportuno avviare il trattamento in regime di degenza ordinaria.

(Punto di buona pratica clinica)

QUESITO 16

Per il trattamento di un emangioma infantile, quale dosaggio di propranololo orale è efficace?

La dose del farmaco è di 2-3 mg/Kg/die suddivise generalmente in 2 somministrazioni, e in 3 nei bambini ad alto rischio. Una review della letteratura riporta l'efficacia di una dose di 2-3 mg/kg/die, per una media di 6 mesi di terapia con una risposta del 96-98% con regressione completa o quasi completa nel 60% dei casi ¹⁴. A questi dosaggi è efficace anche per gli EI ostruttivi delle vie aeree e per quelli ulcerati. Inoltre, uno studio di coorte ha valutato che la dose terapeutica mediana efficace era di 2 mg/kg/die anche nei pazienti al di sotto

delle 5 settimane di età e al di sopra dei 5 mesi ⁵⁷ e un trial clinico randomizzato ha dimostrato una non inferiorità del propranololo rispetto allo steroide al dosaggio di 2mg/kg/die ⁵⁶. Una metanalisi che ha dimostrato come il propranololo orale sia superiore agli altri trattamenti nel migliorare la risposta degli EI ad un dosaggio di 2mg/kg/die ⁵⁴. Anche le linee guida americane raccomandano una dose tra 2-3 mg/kg/die in caso non sussistano comorbidità o eventi avversi che necessitino di un dosaggio inferiore (S. PHACE, disturbi del sonno)¹².

A 2 mg non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi rispetto ai trattamenti con dosaggi più bassi. Alcuni eventi avversi si sono riscontrati a dosi maggiori di 2mg/kg/die.

La dose 3mg/Kg/die deve essere preceduta comunque da un periodo di trattamento alla dose di 1 o 2mg e potrà essere aumentata nei casi gravi (laringeo, palpebra superiore) o in caso di scarsa risposta dopo il primo mese di terapia. Nei bambini ad alto rischio iniziare con 1 mg/Kg/die da aumentare dopo 4-7 giorni, se ben tollerato, a 2 o a 3mg/Kg/die.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 16 sono stati analizzati, una review della letteratura che riporta l'efficacia di una dose di 2-3 mg/kg/die, per una media di 6 mesi di terapia con una risposta del 96-98% con regressione completa o quasi completa nel 60% dei casi. A questi dosaggi è efficace anche per gli EI ostruttivi delle vie aeree e per quelli ulcerati ¹⁴.

Uno studio di coorte ha valutato che la dose terapeutica mediana efficace era di 2 mg/kg/die anche nei pazienti al di sotto delle 5 settimane di età e al di sopra dei 5 mesi ⁵⁷.

Un trial clinico randomizzato di non inferiorità ha dimostrato una non inferiorità del propranololo rispetto allo steroide al dosaggio di 2mg/kg/die ⁵⁶.

Una review sistematica della letteratura ha dimostrato che il propranololo al dosaggio di 3 mg/kg/die rispetto al placebo migliora la clearance e la mediana del volume valutati dal clinico a 24 settimane ⁵⁸.

Una metanalisi che ha dimostrato come il propranololo orale sia superiore agli altri trattamenti nel migliorare la risposta degli EI ad un dosaggio di 2mg/kg/die ⁵⁴.

Le linee guida americane che raccomandano una dose tra 2-3 mg/kg/die in caso non sussistano comorbidità o eventi avversi che necessitino di un dosaggio inferiore (S. PHACE, disturbi del sonno)¹².

La qualità dell'evidenze è stata valutata tramite le Checklist per studi di coorte, per studi randomizzati controllati, per revisioni sistematiche e metanalisi e l'AGREE Reporting Checklist 2016 per le linee guida, con i seguenti risultati: concordanza sul dosaggio di propranololo orale (*Léauté-Labrèze 2017; El Hachem 2017; Kim 2017; Novoa 2019; Yang 2019; Krowchuk 2019*).

Tutti gli studi sono concordi nello stabilire che il dosaggio terapeutico migliore per gli EI sia tra i 2-3 mg/kg/die. Questi studi confermano l'efficacia del propranololo per gli EI ad alto rischio, rispetto a tutti gli altri trattamenti. A 2 mg non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi rispetto ai trattamenti con dosaggi più bassi. Alcuni eventi avversi si sono riscontrati a dosi maggiori di 2mg/kg/die. L'intervento è accettabile considerando 'efficacia a fronte di scarsi, transitori e controllabili effetti collaterali. L'intervento è attuabile nei centri prescrittori, presenti sull'intero territorio nazionale.

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio efficace di propranololo orale per il trattamento di un emangioma infantile è tra 2-3 mg/Kg/die (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++*)

L'utilizzo del propranololo nella S. PHACES è dibattuto per il rischio di ischemie cerebrali. Tuttavia, sono riportati nella letteratura serie di casi trattati senza alcuna complicanza. Uno studio ha analizzato la perfusione cerebrale di bambini con PHACES trattati con propranololo mediante la tecnica SPECT (single photon emission computed tomography) prima e dopo il trattamento. Non si è evidenziata nessuna area di ridotta perfusione. Pertanto sembrerebbe che il propranololo non aumenta il rischio di ischemia cerebrale⁵⁹.

QUESITO 17

Qual è il protocollo di follow-up raccomandato per i pazienti in terapia sistemica con propranololo per emangioma infantile?

Le seguenti raccomandazioni sono state importate dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

RACCOMANDAZIONI

È raccomandato un monitoraggio mensile dal centro di cura per la sorveglianza di eventuali effetti collaterali con valutazione clinica e documentazione fotografica, controllo del peso, misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3*).

È raccomandato chiedere ad ogni visita di controllo eventuali sintomi respiratori quali la tosse, sibili, stridore (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3*).

È raccomandato controllo della glicemia in caso di insorgenza di sudorazione anomala, irritabilità, malessere (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3*).

Il riscontro di malessere con vomito e diarrea o inappetenza deve indurre alla sospensione transitoria del trattamento (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3*).

Un controllo ECG e valutazione cardiologica sono richieste in caso di frequenza <70bpm (<80 in neonati) o in caso di auscultazione o storia di aritmia/cardiopatia o di storia materna di connettivopatia (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3*).

In caso di procedure diagnostico/terapeutiche che richiedono il digiuno è indicata una somministrazione di glucosata per via e.v. onde evitare di sospendere la terapia (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4*).

Il propranololo non richiede modifica nel calendario vaccinale (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4*).

Il trattamento deve durare almeno 6 mesi o sino al compimento di un anno di età. In caso di recidiva è possibile effettuare un nuovo ciclo di terapia (*Raccomandazione forte a favore, Livello di evidenza 3*).

La sospensione del trattamento non deve essere graduale (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4*).

QUESITO 18

Per il trattamento di un emangioma infantile, quale tempo di somministrazione rispetto ai pasti garantisce maggior sicurezza ed efficacia?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 18 sono state analizzate una review sistematica e una review narrativa della letteratura ^{12,14} (*Léauté-Labrèze 2017; Krowchuk 2019*).

Gli studi sono coerenti con le loro conclusioni, comprendono tutti la popolazione target degli emangiomi infantili ad alto rischio sottoposti a trattamento con propranololo orale. L'intervento proposto ha il beneficio di ridurre il rischio di ipoglicemia in corso di terapia con propranololo orale.

In caso di somministrazione durante il pasto c'è il rischio che il lattante non completi la poppata e possa andare incontro ad ipoglicemia. In caso di rigurgito non è valutabile la quantità di farmaco assunta. I benefici di una corretta gestione domiciliare della terapia superano i danni. È possibile attuare l'intervento proposto anche a domicilio del paziente.

RACCOMANDAZIONI

Per il trattamento di un emangioma infantile, la somministrazione del propranololo durante o dopo i pasti garantisce maggior sicurezza e efficacia

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+)

QUESITO 19

Nei pazienti con emangiomi infantili in cui il propranololo è controindicato, che non rispondono al propranololo orale o che manifestano effetti collaterali, per il miglior rapporto efficacia/sicurezza, è indicato il corticosteroide per via orale o la terapia chirurgica?

CORTICOSTEROIDI ORALI

Gli studi sono concordi nello stabilire che lo steroide per os può essere utilizzato per trattare gli EI nei casi in cui sussistano delle controindicazioni al trattamento con propranololo orale, (asma o comorbidità cardiologiche), in cui il propranololo non sia ben tollerato o che non si dimostri efficace.

Il dosaggio dello steroide più frequentemente utilizzato è di 2-3 mg/kg/die, con un trattamento a pieno dosaggio per 4-12 settimane, seguito da una graduale sospensione della terapia a 9-12 mesi di età. La percentuale di risposta è di circa 35-85%. Segnalate recidive nel 15-37% dei casi. Gli steroidi per os si associano a Cushing iatrogeno, infezioni, ritardo di crescita, ipertensione, variazioni dell'umore. Il ritardo di crescita è molto frequente quando la terapia è iniziata prima dei 3 mesi di vita o continuata oltre ai 6 mesi. L'impiego nei prematuri sembra causare una ridotta crescita dell'encefalo⁶⁰.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 19 sono state utilizzate le linee guida americane e una review della letteratura ^{12,14} (Léauté-Labrèze 2017; Krowchuk 2019).

Gli studi sono concordi nello stabilire che lo steroide per os può essere utilizzato per trattare gli EI nei casi in cui sussistano delle controindicazioni (asma o comorbidità cardiologiche), non sia ben tollerato o non vi sia una risposta adeguata al propranololo orale.

Il dosaggio più frequentemente utilizzato è di 2-3 mg/kg/die, con un trattamento a pieno dosaggio per 4-12 settimane, seguito da una graduale sospensione della terapia a 9-12 mesi di età. Gli steroidi per os si associano a Cushing iatrogeno, infezioni, ritardo di crescita, ipertensione, variazioni dell'umore.

Gli studi mostrano un grado di coerenza moderato, sono rilevanti perché includono linee guida sulla popolazione target. I benefici superano i rischi per questo intervento controllando adeguatamente gli effetti collaterali dello steroide sistemico. Gli effetti collaterali possono essere numerosi e noti con i corticosteroidi sistemici. È importante un attento monitoraggio. L'intervento è accettabile con adeguato monitoraggio, nei centri di riferimento con esperienza nel trattamento di EI non responsivi alla terapia di prima linea

RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti con emangiomi infantili con controindicazioni al propranololo orale, che non rispondono allo stesso o che manifestano effetti collaterali, è indicato il corticosteroide per via orale per il miglior rapporto efficacia/sicurezza.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+)

VINCRISTINA

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

QUESITO 20

Quale terapia farmacologica alternativa può essere impiegata negli EI life-threatening resistenti al propranololo e al cortisone, o quando questi due farmaci presentano controindicazioni o effetti collaterali?

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

RACCOMANDAZIONI

L'impiego di Vincristina è indicato negli EI life-threatening resistenti al propranololo e al cortisone, o quando questi due farmaci presentano controindicazioni o effetti collaterali (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

La dose usuale è di 0,05 mg/Kg nei pazienti di peso inferiore ai 10Kg e 0,75-1,5 mg/m² in quelli di peso superiore ai 10Kg somministrata per via endovenosa settimanalmente per 3-4 dosi.

La via di somministrazione deve prevedere un accesso centrale dal momento che il farmaco è un vescicante.

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

Il trattamento deve essere gestito congiuntamente ad un onco-ematologo pediatra che sorvegli la tossicità neurologica ed ematologica ⁶¹.

TERAPIA TOPICA

QUESITO 21

Il timololo topico è appropriato solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile, o anche negli altri tipi di emangioma infantile?

Una review sistematica della letteratura, ha analizzato un trial di confronto tra timololo topico 0,5%, 2vv/die e placebo, utilizzato negli EI focali, superficiali e di confronto tra timololo e propranololo nella terapia degli EI infantili e superficiali, ha dimostrato che il timololo topico è più efficace del placebo e di comparabile efficacia rispetto al propranololo ⁶². Gli studi analizzati avevano una qualità di evidenza bassa o molto bassa. Anche le linee guida americane, riportano una raccomandazione moderata, nell'utilizzo del timololo topico per gli EI sottili e superficiali ¹².

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 21 sono stati analizzati:

- una review sistematica della letteratura, che ha analizzato un trial di confronto tra timololo topico 0,5%, 2vv/die e placebo, utilizzato negli EI focali, superficiali e di confronto tra timololo e propranololo nella terapia degli EI infantili superficiali. Il timololo topico è più efficace del placebo e di comparabile efficacia rispetto al propranololo. Gli studi analizzati avevano una qualità di evidenza bassa o molto bassa ⁵⁸.
- le linee guida americane, che riportano una raccomandazione moderata, nell'utilizzo del timololo topico per gli EI sottili e superficiali ¹².
- una metanalisi che riporta evidenza che i b-bloccanti orali, in particolare il timololo possano essere un trattamento di prima linea per gli EI superficiali ⁶³
- una review sistematica della letteratura riporta che il propranololo topico è utile per pazienti con EI piccoli, superficiali e a rischio di sequele cosmetiche, nei casi in cui l'impatto cosmetico o sintomatico non necessita di terapia orale ⁶².

Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list (*Novoa 2019; Léauté-Labrèze 2017; Lin 2020; Price 2018*).

Gli studi analizzati sono coerenti. La popolazione target è rappresentata dagli EI superficiali, di piccole dimensioni e sottili. Trattare cosmeticamente anche gli EI più sottili per i quali non è indicata la terapia orale.

RACCOMANDAZIONI

Il timololo topico è appropriato solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I++)

TRATTAMENTO LASER DEI TUMORI VASCOLARI

Le linee guida americane sostengono che il dye laser pulsato (PDL) sia efficace e sicuro nel rimuovere le macule residue e le teleangectasie superficiali degli EI involuti o in via di involuzione. Tuttavia, questo può richiedere numerosi trattamenti per ottenere un risultato ottimale. Per quanto riguarda il trattamento degli EI in fase proliferativa numerose case report e case series analizzati dalle linee guida americane riportano un aumentato rischio di ulcerazione, cicatrizzazione e ipopigmentazione residua. L'intervento chirurgico e laser

andrebbero effettuato precocemente dopo l'infanzia e prima dell'età prescolare, prima dello sviluppo dell'autostima ¹².

QUESITO 22

Nell'ottica di prevenire un disagio psicologico, le teleangectasie residue devono essere trattate con laserterapia in età prescolare o si può attendere la risoluzione spontanea delle stesse?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 22 sono state analizzate le linee guida americane ¹², che sostengono che il PDL sia efficace e sicuro nel rimuovere le macule residue e le teleangectasie superficiali degli EI involuti o in via di involuzione. Tuttavia, questo può richiedere numerosi trattamenti per ottenere un risultato ottimale. Per quanto riguarda il trattamento degli EI in fase proliferativa numerosi case report e case series analizzati dalle LG americane riportano un aumentato rischio di ulcerazione, cicatrizzazione e ipopigmentazione residua. L'intervento chirurgico e laser andrebbero effettuato precocemente dopo l'infanzia e prima dell'età prescolare, prima dello sviluppo dell'autostima (*Krowchuk 2019*).

Le linee guida americane riportano studi coerenti nelle conclusioni. Sono rilevanti, analizzano la popolazione di pazienti affetti da EI in fase involutiva o involuta che presentino teleangectasie residue visibili. L'obiettivo è evitare un disagio psicologico nei pazienti in particolare, in età scolare.

Nessun danno se effettuato correttamente da esperti. L'intervento è accettabile anche se talvolta richiede sedazione nei bambini più piccoli. L'intervento è fattibile in centri dedicati che dispongano di un macchinario come Dye laser e della possibilità di sedazione in età pediatrica

RACCOMANDAZIONI

Nell'ottica di prevenire un disagio psicologico, le teleangectasie residue devono essere trattate con laserterapia in età prescolare. (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4).

TRATTAMENTO CHIRURGICO: INDICAZIONI E TIMING

Il trattamento chirurgico degli EI è raccomandato in casi selezionati e preferibilmente non molto precocemente nei primi mesi di vita, in cui i rischi legati all'anestesia generale, al sanguinamento intraoperatorio e intrinseci all'intervento sono maggiori. Nella maggior parte dei casi, la chirurgia è raccomandata al termine della fase

proliferativa. Inoltre, la chirurgia a scopo cosmetico non ha motivo di essere utilizzata precocemente, dal momento in cui la memoria a lungo termine e l'autostima si sviluppano più tardivamente durante l'infanzia, in epoca scolare. L'opzione chirurgica precoce si rende invece necessaria nei casi in cui l'EI causi ostruzione o deformità di strutture vitali o coinvolga aree sensibili esteticamente, sia ulcerato e non responsivo alla terapia locale o alla terapia per os. La terapia degli EI ulcerati richiede medicazioni locali in associazione a Dye laser, controllo delle infezioni e del dolore, terapia sistemica ed emostasi ⁶⁴.

QUESITO 23

Nei bambini con tumore vascolare è indicata la chirurgia differita degli esiti rispetto alla chirurgia precoce per prevenire alterazioni di crescita delle strutture coinvolte?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 23 sono stati analizzati (*Men 2020; Yuzuriha 2019; Cheng 2019; Satterfield 2019; Gupta 2017; Espahbodi 2018*):

- uno studio di coorte retrospettivo multicentrico che esamina il ruolo della resezione chirurgica dopo terapia medica con beta bloccanti e che afferma un ruolo essenziale della chirurgia sia nel caso dei non responsivi sia nel caso di risposte parziali con possibilità di sequele funzionali ed estetiche;
- uno studio di coorte retrospettivo che analizza le strategie di prevenzione e management di esiti cicatriziali deturpanti degli emangiomi infantili; lo studio riguardo il timing chirurgico consiglia l'escissione precoce nei casi di fallimento o controindicazione della terapia medica, nei casi di emangiomi localizzati in aree ben definite e sicure non richiedenti ricostruzioni complesse o nei casi in cui l'intervento precoce apporterebbe esiti cicatriziali sovrapponibili ad un intervento tardivo; l'escissione chirurgica deve essere considerata nella fase involutiva ugualmente se si precedono cicatrici simili ad un eventuale intervento successivo e se le cicatrici sono in sedi favorevoli. Negli altri casi si consiglia l'asportazione chirurgica a fine involuzione;
- uno studio di coorte retrospettivo su pazienti affetti da emangiomi sottoposti a trattamento chirurgico, che analizza frequenza e percentuale di eventi avversi stratificati per area anatomica, dimensione dell'escissione, dati demografici e presenza di fattori di rischio e che esegue una regressione logistica multivariata per stabilire l'associazione tra fattori di rischio ed evento avverso; si conclude individuando alcuni fattori di rischio associati a più alto tasso di eventi avversi, tra cui l'età: bambini di età inferiore ai 3 anni tendono ad avere un

più alto tasso di eventi avversi. Nella scelta del timing chirurgico è dunque fondamentale tenere in considerazione l'età;

- una revisione sistematica delle raccomandazioni nel management e nel trattamento dell'emangioma infantile che conclude che il trattamento chirurgico precoce deve essere considerato per lesioni non responsive a terapia medica, per quelle che compromettono funzioni vitali e per lesioni giganti alla luce del rischio delle sequele cosmetiche di queste ultime;

- uno studio di coorte retrospettivo che valuta globalmente gli outcomes di varie strategie terapeutiche e conclude affermando che la terapia chirurgica debba essere riservata per emangiomi piccoli e localizzati e per quelli non responsivi alla terapia medica;

- uno studio di coorte retrospettivo che analizza il ruolo dell'introduzione del propranololo evidenziando un decremento della necessità di escissioni chirurgiche⁶⁵⁻⁷⁰.

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte e per revisioni sistematiche con il seguente risultato: in caso di tumore vascolare la chirurgia precoce è indicata nei casi non responsività, di responsività parziale o controindicazione alla terapia medica, nei casi in cui l'intervento precoce apporterebbe esiti cicatriziali migliori o sovrapponibili a terapia medica o a un intervento tardivo (soprattutto in quelli coinvolgenti subunità morfologico-estetiche del volto a causa dell'elevato rischio di deformità associato), negli emangiomi focali ulcerati e/o su cute glabra del cuoio capelluto, negli emangiomi infantili focali con sanguinamento a stillicidio o ulcere croniche.

Il trattamento chirurgico precoce nei casi indicati consente di trattare emangiomi non responsivi alla terapia medica, di garantire un corretto sviluppo delle strutture coinvolte e la possibilità che la ricostruzione venga eseguita prima che il bambino sviluppi memoria o senso di disagio per la deformità. La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica. La terapia chirurgica precoce nei casi indicati è ben accettata dai familiari alla luce dei benefici previsti. Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche.

RACCOMANDAZIONI

La chirurgia precoce negli emangiomi infantili è indicata allo scopo di prevenire alterazioni di crescita nelle strutture coinvolte e quindi garantire un corretto sviluppo delle strutture stesse e conseguentemente un adeguato sviluppo psicologico del bambino nei seguenti casi:

- **negli emangiomi infantili resistenti alla terapia medica o con risposta insoddisfacente o nei casi in cui questa sia controindicata;**
- **negli emangiomi infantili la cui asportazione precoce comporterebbe esiti cicatriziali migliori o sovrapponibili alla terapia medica o a un intervento più tardivo, con attenzione particolare agli emangiomi infantili coinvolgenti subunità morfologico-estetiche del volto a causa dell'elevato rischio di deformità associato.**

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+)

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

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

Quando possibile l'intervento chirurgico dovrebbe essere il trattamento di prima scelta negli emangiomi ulcerati, soprattutto se di grandi dimensioni, coinvolgenti unità estetiche potenzialmente deturpanti e se interessati da complicanze (ostruzioni respiratorie, emorragie, etc.) al fine di ottenere una rapida guarigione e prevenire la diffusione di infezioni. Quando la situazione generale o locale pone controindicazioni all'intervento chirurgico, le medicazioni avanzate costituiscono il trattamento di scelta.

QUESITO 24

In caso di emangioma del cuoio capelluto con probabile inestetismo residuo (alopecia, ulcera estesa) è indicata l'asportazione chirurgica dei primissimi mesi di vita rispetto alla terapia medica con propranololo?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 24 sono stati analizzati (*Cho 2015; Spector 2008*):

- uno studio retrospettivo che analizzando retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da emangioma infantile dello scalpo, ne analizza caratteristiche demografiche, cliniche, sede e tipologia di trattamento. Conclude affermando che gli emangiomi dello scalpo, soprattutto alla luce delle frequenti complicanze cui vanno incontro come alopecia (51,7%) e ulcerazione (23,2%) e grazie alla lassità/elasticità cutanea e alla buona cicatrizzazione, si giovano di una asportazione chirurgica precoce⁷¹.

- uno studio che analizza retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da ampi emangiomi infantili del cuoio capelluto. Conclude affermando che grazie alla grande elasticità della cute dello scalpo è in questi casi indicata l'asportazione chirurgica precoce, spesso in un solo step, prevenendo lo sviluppo di aree di alopecia o di distorsione permanente della linea del capillizio o dell'anatomia auricolare⁷².

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte con il seguente risultato: concordanza sul trattamento chirurgico precoce nei casi di emangioma focale del cuoio capelluto ulcerato e/o su cute glabra per sfruttare l'elasticità della cute dello scalpo nei primi mesi di vita ed ottenere una rapida guarigione.

Il trattamento chirurgico precoce prevede benefici che superano i rischi connessi ad una procedura chirurgica. La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica.

La terapia chirurgica precoce è opzione accettabile dai familiari alla luce dei benefici previsti. Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche.

RACCOMANDAZIONI

Nei neonati con emangioma infantile voluminoso del cuoio capelluto con probabile inestetismo residuo (alopecia, esito cicatriziale di ulcera) è indicata l'asportazione chirurgica nei primi mesi di vita rispetto alla terapia con propranololo.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+).

QUESITO 25

Nei bambini con emangioma infantile della punta del naso e del labbro, dopo trattamento con propranololo, è indicata la correzione chirurgica a 12/18 mesi di vita rispetto alla chirurgia differita degli esiti?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 25 sono stati analizzati (*Cawthorn 2019; Gao 2020; Giugliano 2018; Keller 2017*):

- uno studio di coorte retrospettivo che esamina le strategie terapeutiche per gli emangiomi del labbro analizzando le complicanze in fase evolutiva e involutiva e l'associazione con le caratteristiche morfologiche dell'emangioma; si conclude che durante la fase involutiva gli emangiomi con componente profonda sono a

più alto rischio di sviluppare deformità del contorno, fattore che viene quindi considerato predittivo della necessità di intervento chirurgico precoce;

- uno studio di coorte retrospettivo che valuta l'efficacia di una specifica tecnica chirurgica nella correzione degli esiti degli emangiomi infantili del labbro, riportando risultati morfologicamente soddisfacenti della chirurgia differita degli esiti;

- uno studio di coorte retrospettivo che analizza i risultati del trattamento chirurgico negli emangiomi del naso scarsamente responsivi alla terapia medica, in cui si elabora un algoritmo di management chirurgico in base alla qualità della pelle per ottenere un miglior outcome;

- uno studio di coorte retrospettivo sul management dell'emangioma infantile nasale che fornisce un algoritmo terapeutico da cui si afferma che la chirurgia precoce deve essere riservata a quei casi non responsivi o con risposta parziale alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti.

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte con il seguente risultato: concordanza sul trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica nei casi di emangiomi infantili del labbro o della punta nasale non responsivi o scarsamente responsivi alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti elementi e subunità morfologico-estetiche. In questi casi è pertanto indicata la riduzione chirurgica nei primi mesi di vita⁷³⁻⁷⁶.

Il trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica in casi selezionati prevede benefici che superano i rischi connessi ad una procedura chirurgica. La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica. La terapia chirurgica precoce in casi selezionati è ben accettata dai familiari alla luce dei benefici previsti. Attualmente è applicabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche.

RACCOMANDAZIONI

Nei bambini con EI della punta del naso e del labbro, dopo trattamento con propranololo, è indicata la correzione chirurgica a 12-18 mesi di vita ed una eventuale chirurgia differita degli esiti (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+)

Il trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica nei casi di emangiomi infantili del labbro o della punta nasale non responsivi o scarsamente responsivi alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti

consente di garantire un corretto sviluppo delle strutture coinvolte ed un adeguato sviluppo psicologico del bambino.

Ad eccezione dei casi esposti, il timing chirurgico deve tener conto delle fasi evolutive dell'emangioma infantile:

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

Ad eccezione dei casi in cui è indicata una terapia precoce, è consigliabile un trattamento chirurgico degli emangiomi infantili nella fase involuta o nella fase di involuzione. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)

Il trattamento chirurgico degli esiti deve essere eseguito prima dell'età scolare, prevenendo eventuali risvolti psicologici legati all'immagine distorta dello schema corporeo, particolarmente nel caso degli emangiomi del volto. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)

QUESITO 26

Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie è indicata l'asportazione chirurgica rispetto alle medicazioni avanzate?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 26 è stata analizzata una revisione sistematica della letteratura e le linee guida americane (*Krowchuk 2019; Wang 2018*), che concordano nel pianificare e individualizzare l'iter terapeutico dell'emangioma focale ulcerato in base alla sede, estensione, sintomatologia, praticabilità chirurgica, costi e compliance della famiglia.

Quando possibile l'intervento chirurgico dovrebbe essere il trattamento di prima scelta negli emangiomi focali ulcerati, soprattutto se coinvolgenti unità estetiche potenzialmente deturpanti e se interessati da complicanze

(ostruzioni respiratorie, emorragie, etc.). Quando la situazione generale o locale pone controindicazioni all'intervento chirurgico, le medicazioni avanzate costituiscono il trattamento di scelta^{12,77}.

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per revisioni sistematiche e metanalisi con il seguente risultato: qualità accettabile +.

C'è eterogeneità tra i metodi utilizzati negli studi osservazionali osservati nella revisione; c'è inoltre sull'argomento un bias di "pubblicazione" che porta a pubblicare i risultati positivi, limitando la possibilità di analisi dei casi negativi. Lo scopo è minimizzare complicanze maggiori e minori dell'emangioma ulcerato e ottenere una guarigione più rapida. La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni alla chirurgia e all'anestesia generale

L'intervento chirurgico è ben accetto dai familiari nelle condizioni indicate alla luce dell'efficacia in termini di riduzione delle complicanze e di maggior rapidità di guarigione

Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche e anestesologiche specifiche

RACCOMANDAZIONI

Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie è indicata l'asportazione chirurgica rispetto alle medicazioni avanzate.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+)

EMANGIOMI CONGENITI

Si tratta di emangiomi completamente sviluppati alla nascita, di solito singoli. Si differenziano dagli EI per l'assenza della fase proliferativa e per la negatività al GLUT-1 all'istochimica. Si riconoscono tre varietà: rapidamente involutivi (rapidly involuting congenital hemangioma: RICH); non involutivi (non involuting congenital hemangioma: NICH) e parzialmente involutivi (partially involuting congenital hemangioma: PICH). Rappresentano circa il 3% degli emangiomi e sono quindi tumori vascolari rari.

Epidemiologia e patogenesi

Non vi è predilezione di sesso apparente. La patogenesi non è ad oggi nota. Recenti studi ipotizzano un ruolo eziopatogenico delle mutazioni a carico del gene GNAQ e GNA11 con conseguente iper-attivazione della cascata angiogenetica MAPK e YAP.

EMANGIOMA CONGENITO RAPIDAMENTE INVOLUTIVO (RICH)

Storia naturale

Il RICH appare già sviluppato alla nascita e inizia rapidamente la sua involuzione. In alcuni casi possono essere identificati mediante ecografia in epoca fetale. La regressione si completa spontaneamente in genere nei primi 6-18 mesi di vita lasciando talvolta una cute ridondante simile alla cutis laxa e teleangectasie.

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

Clinica

Clinicamente si distinguono 3 varianti morfologiche di RICH: I) lesione vascolare rilevata di colore rosso-purpurico, con grossolane teleangectasie sulla superficie; II) placca poco rilevata di colore rosso-violaceo e teleangectasie; III) tumefazione vascolare rilevata di colore grigiastro con fini teleangectasie circondata da un alone pallido. Sedi elettive sono gli arti, specie in prossimità di un'articolazione, la testa ed il collo. Possibili complicanze sono l'emorragia, la trombocitopenia transitoria e auto-risolutiva e l'ulcerazione che compare solitamente al centro della lesione e all'inizio della fase di involuzione⁷⁸.

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

Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente clinica. Si pone in diagnosi differenziale con il fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, emangioendotelioma Kaposiforme, tufted angioma, igroma cistico e teratomi. In alcuni casi è necessario ricorrere ad indagini strumentali e/o istologiche.

QUESITO 1

In un paziente con sospetto Emangioma Congenito sono sufficienti esame obiettivo ed anamnesi rispetto a ulteriori indagini diagnostiche al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito uno sono stati individuati in letteratura quattro case report che consideravano pazienti con emangiomi congeniti. Questi ultimi hanno riportato l'importanza dell'imaging (in particolare ecografico) per una corretta valutazione e diagnosi differenziale, in particolare per le forme viscerali senza corrispettivo cutaneo^{24,79-81} (*Patel 2019; Knöpfel 2019; Triana 2020; Gong 2020*).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e validità della metodica strumentale per la diagnosi, fondamentale oltre all'approccio clinico. Il beneficio della raccomandazione è quello di effettuare una miglior valutazione dell'emangioma congenito (e sospetto tale) garantendo una miglior diagnostica differenziale attraverso metodiche non invasive (in primo luogo ecografiche) ed analizzando sia i tessuti superficiali sia i profondi. L'impatto sul paziente è minimo, trattandosi di un accertamento non invasivo. La fattibilità è buona nell'intero contesto nazionale. Essendo operatore-dipendente, dovrebbe essere eseguito da personale esperto. Gli studi presi in esame sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali e una valutazione su soggetti simili a quelli a cui la domanda chiave è rivolta.

RACCOMANDAZIONI

Nel sospetto di emangioma congenito, si raccomanda, oltre al corretto inquadramento anamnestico-clinico, l'eco-color-Doppler come approccio diagnostico strumentale non invasivo più adeguato
(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

EMANGIOMA CONGENITO NON INVOLUTIVO (NICH)

Clinica

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

In alcuni casi è necessario ricorrere ad indagini strumentali e/o istologiche ⁸².

EMANGIOMA CONGENITO PARZIALMENTE INVOLUTIVO (PICH)

Si manifesta con aspetto clinico e radiologico tipico del RICH, ad involuzione rapida nel primo anno di vita e più lenta negli ulteriori 2-3 anni. Tuttavia esso non regredisce completamente e assume caratteristiche NICH-like⁸³.

QUESITO 2

In un paziente con sospetto Emangioma Congenito è sempre necessario un'indagine istologico/molecolare rispetto alla sola valutazione clinico-strumentale al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 2 sono stati individuati in letteratura quattro case report/series che consideravano pazienti con emangiomi congeniti e che hanno riportato la presenza di alcune caratteristiche istologiche e genetiche loro caratterizzanti. Dagli studi è emersa l'assenza di metodiche di genetica validate per distinguere tra loro gli emangiomi congeniti nonché di marker per l'indagine istologica innovativi (unico elemento di distinzione resta la nota negatività di GLUT1 rispetto agli Emangiomi Infantili) sottolineano il ruolo predominante dell'imaging per una corretta valutazione e diagnosi differenziale^{81,84-86} (*Cossio 2019 ;Triana 2020; Blumenthal 2019; Ayturk 2016*).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado moderato. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali oltre ad una valutazione su metodiche di istologia e genetica rispetto a quelle di immagine.

Dagli studi emerge una miglior fruibilità ed evidenza diagnostica della metodica strumentale rispetto alle metodiche invasive. Il beneficio della raccomandazione è quello di evitare un ricorso all'indagine biotica nei casi che beneficerebbero maggiormente di metodiche di imaging. Il ricorso all'istologia è opportuno venga limitato ai casi ove le metodiche di immagini non siano in grado di fornire una descrizione sufficiente alla diagnosi. La genetica ad oggi non garantisce importanti elementi di svolta diagnostica. Ove si ricorresse

all'indagine di natura invasiva è necessario un coordinamento con un centro di riferimento per le analisi istochimiche e genetiche.

RACCOMANDAZIONI

Nel sospetto di emangioma congenito è sempre raccomandato come prima linea un imaging non invasivo ad integrazione dell'approccio clinico piuttosto che un approfondimento istologico/molecolare al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico

(Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 3)

EMANGIOMA CONGENITO CON RISCONTRO PRENATALE

Il riscontro di Emangiomi Congeniti ai controlli ecografici fetali è occasionale e spesso correlato ad emangiomi voluminosi. Al fine di monitorare nel tempo le dimensioni dell'emangioma e le eventuali complicanze associate, il controllo seriato mediante ecografia riveste un ruolo fondamentale. Ove queste forme fossero riscontrate a livello prenatale sarebbe consigliabile, oltre una indagine di imaging approfondita, una valutazione multidisciplinare (ginecologo, neonatologo pediatra, dermatologo, chirurgo pediatra, chirurgo vascolare) al fine di gestire al meglio le possibili complicanze intrapartum e neonatali.

QUESITO 3

In un feto con sospetto Emangioma Congenito prenatale è necessaria una valutazione di imaging approfondita ed un approccio multidisciplinare rispetto ad un semplice follow up ecografico al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati a valutare l'evidenza scientifica del ruolo della valutazione multidisciplinare nella gestione degli emangiomi congeniti con riscontro prenatale.

RACCOMANDAZIONI

Nel caso di riscontro di un emangioma congenito con diagnosi prenatale, al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico e una adeguata gestione clinica sono raccomandati una valutazione di imaging ed un approccio multidisciplinare rispetto al semplice follow up ecografico mono specialistico.

(Punto di Buona Pratica Clinica)

Terapia degli emangiomi congeniti

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

QUESITO 4

In un paziente con sospetto Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o possibili esiti estetici gravi è necessario un intervento attivo rispetto ad un follow up osservazionale al fine di garantire la miglior qualità di vita possibile e risoluzione completa?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 3 sono stati individuati in letteratura tre case report che consideravano pazienti con emangiomi congeniti accompagnati da deficit funzionali o estetici gravi. In alcuni di questi particolare risalto viene fornito alle terapie poco invasive a cui poter ricorrere (in particolare endovascolari, oltre alle ben note terapie chirurgiche e laser terapeutiche) garantendo ottimi risultati sia a livello vascolare sia estetico-funzionale^{79,87,88} (Hua 2020; Kavecan 2019; Patel 2019).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado moderato. Vi è concordanza della metodica interventista per il raggiungimento di un buon outcome. Garantendo un miglior outcome dell'emangioma congenito in quei pazienti affetti da forme altamente impattanti a livello funzionale e/o estetico. In relazione alla tipologia di metodica si configurano diversi rischi connessi, da quelli anestesiológicos a quelli chirurgici, per questo motivo la raccomandazione è limitata ai pazienti con deficit funzionali e/o estetici gravi. In relazione a tali indicazioni ed agli ottimi risultati connessi con le metodiche invasive il rapporto rischio/beneficio è a favore del paziente. Sono necessarie strutture di riferimento con personale esperto nel

trattamento di queste lesioni utilizzando le metodiche più recenti ed innovative. A livello territoriale sono già presenti strutture specializzate, è opportuno indirizzare i pazienti verso queste realtà.

RACCOMANDAZIONI

In un paziente con sospetto Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o possibili esiti estetici gravi è raccomandato un intervento attivo mediante tecniche interventiste (embolizzazione, chirurgia, laser terapia) al fine di garantire una miglior qualità di vita ed una risoluzione completa rispetto ad un semplice follow up osservazionale.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

EMANGIOENDOTELIOMA E TUFTED ANGIOMA

L'emangi endothelioma kaposiforme (EEK) e il tufted angioma (TA) sono oggi considerati da alcuni esperti della materia come spettro di uno stesso raro tumore vascolare con comportamento borderline caratterizzato da progressione locale e sintomi sistemici. Si tratta di tumori vascolari rari che insorgono tipicamente in età infantile. Molti esperti sostengono che essi facciano parte di uno stesso spettro neoplastico⁸⁹.

L'EEK ha un comportamento borderline, è caratterizzato da aggressività locale e può complicarsi con sintomi sistemici di cui il più grave è rappresentato dal Fenomeno di Kasabach-Merrit (KMP).

Il TA ha un decorso tendenzialmente benigno, nei pazienti affetti da questo tumore raramente è stato osservato il FKM.

PATOGENESI

L'eziopatogenesi, ad oggi, non è ancora perfettamente chiarita, è verosimilmente legata ad un'alterazione dei meccanismi di regolazione dell'angiogenesi e della linfogenesi; le cellule neoplastiche esprimono sia markers dell'endotelio vascolare (CD31, CD 34, VEGFR-3) che dell'endotelio linfatico (D2-40- podoplanina, LYVE1 e PROX1) (Tab. 1).

EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME

EPIDEMIOLOGIA

L'Emangioendotelioma Kaposiforme è un raro tumore vascolare localmente aggressivo, con bassissimo potenziale metastatico. La sua incidenza e prevalenza sono stimate rispettivamente di 0,91 e 0,07/100000 bambini per anno⁹⁰, esse sono sottostimate, in quanto, le lesioni asintomatiche e piccole, sono talvolta classificate come varianti di emangioma infantile o altre anomalie vascolari. Si manifesta nel 93% dei casi durante l'infanzia, il 60% nei neonati⁹¹. Da due studi retrospettivi si evidenzia una lieve predilezione per il sesso maschile. Non c'è predilezione di razza⁹⁰.

CLINICA

La localizzazione dell'EEK può essere cutanea ed extracutanea. Solitamente la forma cutanea di KHE si presenta come una tumefazione vascolare rosso-bluastro, superficiale o profonda, di dimensioni variabili da pochi cm sino a coinvolgere un intero arto, dura e non comprimibile al tatto⁹⁰. La lesione può interessare cute e sottocute sino alla fascia, al muscolo e talora all'osso. Sedi di elezione sono il tronco e le estremità, più raramente testa e collo.

Le sedi anatomiche maggiormente interessate sono gli arti, il tronco, la testa, il collo, la regione retroperitoneale, il mediastino, gli organi interni, le ossa e le articolazioni⁹². Le localizzazioni all'estremo cefalico e alla regione retroperitoneale sono più comuni nei lattanti.

L' KHE morfologicamente può essere classificato in: a) superficiale (derma, sottocutaneo, fascia profonda), b) misto (cute, muscolo, mediastino, retroperitoneo), c) profondo (lesioni non cutanee, retroperitoneo, mediastino, organi interni, ossa, articolazioni)

DIAGNOSI

La diagnosi si basa su concordanza tra dati clinici, esami radiologici ed istologici.

Gli esami di laboratorio sono indispensabili per la diagnosi e il monitoraggio del FKM.

PROGNOSI

I tumori piccoli (< 5 cm) sembrano avere prognosi migliore per il basso rischio di complicanze, quale il KMP.

Il rischio di rapida crescita, lo sviluppo di sintomi sistemici e la prognosi infausta sono più frequenti nei pazienti di età inferiore a 5 anni. La localizzazione retroperitoneale è quella con più alto rischio di FKM.

I tumori di maggiori dimensioni presentano un aumentato rischio di associazione con il FKM.

Il FKM, riportato in circa la metà dei casi, è caratterizzato da coagulopatia da consumo per intrappolamento delle piastrine nel tumore e talvolta porta all'exitus. In tutti i casi si deve eseguire un controllo di piastrine, PT, PTT, D-dimero, fibrinogeno. Può regredire nei primi due anni di vita. L'EEK è una neoplasia vascolare a basso grado di malignità, localmente aggressiva per la tendenza ad infiltrare i tessuti circostanti ma con un basso potenziale metastatico, soprattutto ai linfonodi regionali. Le metastasi a distanza sono eccezionali.

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

TUFTED ANGIOMA

EPIDEMIOLOGIA

Il TA è un tumore vascolare benigno che si manifesta nei primi 5 anni di vita, il 50% dei casi nel primo anno di vita. I TA congeniti sono tra il 54%-78% dei casi. Non c'è predominanza di sesso⁸⁹.

CLINICA

Si presenta tipicamente come un nodulo solitario o una placca infiltrata di colore rosso scuro o violacea, fissa, con margini sfumati. Le dimensioni variano da 1 a 10 cm di diametro.

La localizzazione comune è agli arti, volto, tronco. Raramente può coinvolgere la mucosa del cavo orale. La cute sovrastante può presentare ipertricosi e iperidrosi. È caratterizzato da una fase di crescita lenta, una fase di stabilizzazione, a cui fa seguito una regressione spontanea, parziale o completa, che avviene nei primi due anni di vita. Esistono tuttavia casi a decorso protratto. È necessario un attento follow-up soprattutto nella prima infanzia, per il rischio di complicanze quale il KMP.

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

in età prepuberale. La lesione tende a crescere lentamente per poi stabilizzarsi. La regressione spontanea è possibile e avviene nei primi due anni di vita. Esistono tuttavia casi a decorso protratto.

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

DIAGNOSI

La diagnosi si basa su concordanza tra dati clinici, esami radiologici ed istologici.

Gli esami di laboratorio sono indispensabili per la diagnosi e il monitoraggio del FKM

PROGNOSI

La prognosi è migliore per i TA congeniti e per quelli che si manifestano nel primo anno di vita, per cui un approccio “wait and see” dovrebbe essere l’opzione iniziale. Una parziale o completa regressione spontanea è stata segnalata nel 61.54% dei casi di TA congeniti⁸⁹. Gli esiti più comuni sono l’atrofia, le teleangectasie, le anomalie della pigmentazione.

Gli esiti più comuni del TA ed in particolare dell’EEK sono fibro-atrofici con disfunzione muscolo scheletrica, il dolore, linfedema, la compressione di organi vitali, e nel 10-30 % dei casi si giunge ad exitus.

FENOMENO DI KASABACH-MERRITT

Il 70% dei casi di Emangioendotelioma Kaposiforme (EEK) e il 10% dei casi i Tufted Angioma (TA) possono complicarsi con il Fenomeno di Kasabach- Merrit (FKM) una coagulopatia trombocitopenica life-threatening.

La particolare struttura istologica di questi tumori (EEK e TA) può determinare l’adesione, il sequestro e l’attivazione delle piastrine a cui segue la coagulopatia da consumo. Clinicamente il KMP va sospettato se il tumore presenta una rapida crescita, se compare dolore e /o porpora. Nel sospetto di KMP si deve, quindi, eseguire la conta delle piastrine, il dosaggio del D-dimero e del fibrinogeno. La trombocitopenia può essere severa con valori di PLT inferiori a 5000, il fibrinogeno significativamente diminuito, il d-dimero e i prodotti di degradazione della fibrina aumentati, il PT e il PTT normali o lievemente elevati. Possibile il riscontro di

anemia secondaria ad emorragia intralesionale determinata dalla piastrinopenia e/o per l'emolisi dei globuli rossi nella struttura del tumore.

Il rischio di coagulopatia è maggiore nei pazienti al di sotto di 1-5 anni (79% in pz di età inferiore ad 1 anno, 47% tra 1-5 anni), in quelli che presentano un tumore di grandi dimensioni (75% nei pazienti con tumori > di 82 cm²), nelle forme retroperitoneali, nei multifocali o in quelli con tumore che ha superato la sede di esordio. In queste situazioni è suggerito intervento terapeutico precoce (embolizzazione, chirurgia ecc.).

QUESITO 1

Nei bambini con sospetto emangioendotelioma Kaposiforme quali esami radiologici sono accurati per un corretto inquadramento diagnostico?

Per i tumori vascolari aggressivi e/o maligni è sempre necessaria la diagnostica per immagini, in particolare quella di secondo livello, ai fini della valutazione dell'estensione di malattia, interessamento delle strutture anatomiche contigue e potenziali metastasi^{15,16,18}.

All'esame ecografico gli emangioendoteliomi kaposiformi (KHE) si presentano come lesioni ad ecostruttura disomogenamente iperecogena, margini sfumati, vascolarizzazione intensa ed eterogenea sostenuta da peduncoli vascolari profondi, interessamento multi-compartimentale e "stranding" nel tessuto adiposo sottocutaneo adiacente o nei tessuti molli profondi (da linfedema reticolare) ed ispessimento cutaneo. Anche se l'ecografia può suggerire l'ipotesi di KHE, una diagnosi più specifica può essere ottenuta attraverso la RM che può meglio evidenziarne l'estensione e l'aspetto infiltrativo. Ryu riporta tre pattern morfologici distinti per il KHE: massa solida ben definita, massa solida centrale con aree infiltrative circostanti e lesione infiltrativa senza area solida centrale⁹³. Ai fini della diagnosi differenziale con gli altri tumori vascolari e in particolare con gli emangiomi, oltre al pattern infiltrativo, gli altri reperti sono: variabilità di segnale in T1 (iso-iperintensità in T1) e soprattutto in T2 – disomogena iso-ipointensità o lieve iperintensità in T2 per depositi di emosiderina o matrice stromale ialina intralesionale –, eterogeneo enhancement dopo contrasto – verosimilmente in rapporto alla presenza di anomali vasi linfatici a pareti sottili intralesionali– e distruzione/rimodellamento dell'osso adiacente. Nelle sequenze in diffusione, le lesioni si presentano lievemente iperintense con basso valore di ADC.

Hu riporta che rispetto alle lesioni solitarie, i sottotipi infiltrativi diffusi dei KHE sono maggiormente associati al fenomeno di Kasabach-Merritt e a linfedema reticolare^{93,94}.

RACCOMANDAZIONI

La RM è indicata come metodica imaging di scelta per l'inquadramento degli EEK. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3).

TRATTAMENTO

QUESITO 2

Nei pazienti con EEK non operabile l'associazione steroide sistemico e vincristina può essere considerata terapia di prima scelta rispetto a quella con solo steroide o vincristina per ottenere la riduzione dell'estensione del tumore o risolvere il KMP?

Ad oggi non esiste un protocollo terapeutico approvato.

I trattamenti variano da semplice osservazione per lesioni di piccole dimensioni, alla chirurgica, alla comune terapia medica con steroide, vincristina, ticlopidina, interferone con supporto di plasma, crioprecipitali, PLT se presente KMP e sirolimus.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito tre sono stati individuati in letteratura quattro articoli: una consensus, due metanalisi e una review retrospettiva⁹⁵⁻⁹⁸ (Drolet 2013; Liu 2016; Liu 2016 (1); Schmid 2018).

Il trattamento con steroide sistemico (prednisona 2 mg/Kg/die per os o metilprednisolone 1,6 mg/kg/die e.v.), nella consensus del 2013, era indicato come prima linea di trattamento per i pazienti affetti da KHE/TA senza KMP, in accrescimento o sintomatici, l'associazione steroide - vincristina come terapia di prima linea per il trattamento del KHE associato a KMP⁹⁵.

Lo steroide veniva somministrato per 3-4 settimane, fino alla normalizzazione dei parametri ematologici, la vincristina per 20-24 settimane.

Sebbene terapia con steroide sistemico, per anni sia stata usata e considerata di prima linea nel trattamento di KHE/TA, ma sono stati descritti casi in cui si ha avuto scarsa risposta in monoterapia, recidive alla

sospensione o addirittura resistenza ad esso^{96,99}. La vincristina era considerata un'ottima scelta terapeutica in questi casi.

Nella metanalisi di LIU 2016, la vincristina veniva comparata (0,05 mg/kg e.v. settimana) oltre che allo steroide ad altre terapie (interferon α , radioterapia, embolizzazione, aspirina/ticlopidina e sirolimus) nei pazienti affetti da KEH/TA con /senza KMP. Risultava relativamente più efficace, dava minori effetti collaterali e migliori outcomes rispetto allo steroide sistemico (prednisone 2 mg/Kg/die per os o metilprednisolone 1,6 mg/kg/die e.v.), per cui poteva essere considerata farmaco di prima scelta. I migliori risultati si avevano per i pazienti < 3 a nei quali si osservavano meno complicanze rispetto ai pazienti più grandi, supportando con forte evidenza la necessità di iniziare la terapia precocemente⁹⁷.

Nella review retrospettiva di Schmid del 2018, veniva analizzato l'effetto dello steroide e vincristina sulla riduzione della massa e fenomeno KMP in monoterapia o in combinazione. La vincristina dava migliori risultati sia sulla riduzione della massa che sul KMP⁹⁸.

RACCOMANDAZIONI

Il trattamento con vincristina e steroide nei pazienti con KHE non operabile con o meno FKM è raccomandato (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+*).

QUESITO 3

Per i pazienti con EEK (in accrescimento, in progressione o non asportabili il trattamento con Sirolimus rispetto allo Steroide sistemico e/o Vincristina può essere considerato terapia di prima scelta?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito tre sono stati individuati in letteratura sei articoli^{90-92,98,100,101} (*Adams 2016; Ji 2017; Wang 2018; Schmid 2018; Wang 2019; Ji 2020*).

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati numerosi casi di pazienti affetti da KHE trattati con sirolimus. La dose utilizzata di 0,8 mg/m²/dose 2 volte al giorno mantenendo i livelli ematici tra 8-15 ng/ml. il sirolimus si è dimostrato efficace e sicuro nei pazienti con KHE progressivo, sintomatico, con crescita drammatica, compromissione funzionale, e/o presenza di KMP (40% già trattati con altri farmaci con risposta insufficiente)⁹². Lo steroide veniva associato in presenza di KMP o sintomi da compressione e sospeso gradualmente dopo una media 7,2 settimane. La terapia veniva proseguita con il solo sirolimus. Non veniva

riscontrata significativa differenza tra quelli trattati con steroide + sirolimus rispetto a quelli trattati con il solo sirolimus.

Sia i clinici che i genitori preferivano tale associazione a quella della vincristina + steroide poiché evitava il posizionamento di accesso venoso.

Nella review di Schmid il sirolimus confrontato allo steroide (oltre che alla vincristina e interferon alfa) dava una migliore risposta sia sul FKM che sulla riduzione della massa⁹⁸.

Nel lavoro di Wang del 2019 pazienti con KMP con e senza KMP già trattati con altri farmaci (steroidi, vincristina, propranololo, interferone e scleroterapia) che non avevano risposto o presentato recidive venivano trattati con solo sirolimus con risposta efficace e scarsi effetti collaterali⁹¹. L'associazione sirolimus + steroide è considerata, nella review di Ji 2020, prima linea di trattamento nei pazienti affetti da KHE con KMP, più efficace rispetto alla monoterapia nelle forme severe di FKM⁹⁰. Al momento però mancano studi prospettici randomizzati per definire l'associazione sirolimus + steroide trattamento di prima scelta. Il sirolimus risulta comunque efficace anche utilizzato in monoterapia e l'inserimento dello steroide va valutata caso per caso.

La terapia di KHE e TA complicati o in progressione con Sirolimus presenta una raccomandazione forte a favore, sarà comunque da valutare l'indicazione caso per caso.

Nei pazienti con KHE progressivi o complicati il trattamento con Sirolimus + steroide rispetto al Sirolimus presenta una raccomandazione debole a favore ed un livello di evidenza 2+.

RACCOMANDAZIONI

La terapia con Sirolimus di EEK e TA complicati o in progressione è raccomandata. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+)

QUESITO 4

Nei pz con TA/EEK superficiali la terapia topica con tacrolimus, rispetto al “wait and see” può essere presa in considerazione?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito tre sono stati individuati in letteratura tre articoli^{90,102,103} (Zhang 2019; Burleigh 2018; Ji 2020).

L'eterogeneità clinica di EEK e TA giustifica la necessità di individuare un percorso terapeutico meno invasivo, rispetto ai farmaci sistemici citati in precedenza, per le forme superficiali o circoscritte, dove la chirurgia non è indicata, che presentino progressione e/o invasività superficiale. Il rischio evolutivo del wait and see di tali lesioni è comunque verso esiti sclero atrofico. Il Tacrolimus 0,1% unguento applicato 2 volte al giorno su lesioni KHE/TA superficiali rappresenta una terapia efficace e sicura (applicato per 12 mesi). L'esito è riduzione di edema ed esiti fibrosi¹⁰³. Il razionale dell'utilizzo è rappresentato da attività inibitoria su fattori angiogenetici tra cui il VEGF, fibroblast growth factor e IL6.

Il profilo di sicurezza dell'inibitore topico della calcineurina e l'efficacia anche nel paziente pediatrico è comprovata per le patologie infiammatorie ad evoluzione fibrotica¹⁰⁴.

Sono necessari ulteriori studi prospettici e multicentrici randomizzati per raccomandarne l'utilizzo in questo contesto.

RACCOMANDAZIONI

È indicato il trattamento topico con tacrolimus per TA/EEK superficiali rispetto all'osservazione
(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

BIBLIOGRAFIA

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at 'issva.org/classification'.
2. Haggstrom, A. N. *et al.* Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *J. Pediatr.* **150**, 291–294 (2007).
3. Drolet, B. A. & Frieden, I. J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: Does hypoxia connect the dots? *Archives of Dermatology* **146**, 1295–1299 (2010).
4. Greenberger, S. & Bischoff, J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *British Journal of Dermatology* **169**, 12–19 (2013).
5. Léauté-Labrèze, C., Prey, S. & Ezzedine, K. Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **25**, 1245–1253 (2011).
6. Maguiness, S. M., Hoffman, W. Y., McCalmont, T. H. & Frieden, I. J. Early white discoloration of infantile hemangioma: A sign of impending ulceration. *Arch. Dermatol.* **146**, 1235–1239 (2010).
7. Garzon, M. C. *et al.* PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J. Pediatr.* **178**, 24–33.e2 (2016).
8. Canty, K. M., Horii, K. A., Ahmad, H., Lowe, L. H. & Nopper, A. J. Multiple cutaneous and hepatic hemangiomas in infants. *South. Med. J.* **107**, 159–164 (2014).
9. Hsi Dickie, B., Fishman, S. J. & Azizkhan, R. G. Hepatic vascular tumors. *Semin. Pediatr. Surg.* **23**, 168–172 (2014).
10. Baselga, E. *et al.* Efficacy of propranolol between 6 and 12 months of age in high-risk infantile hemangioma. *Pediatrics* **142**, (2018).
11. Léauté-Labrèze, C., Harper, J. I. & Hoeger, P. H. Infantile haemangioma. *The Lancet* **390**, 85–94 (2017).
12. Krowchuk, D. P. *et al.* Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics* **143**, (2019).
13. Léauté-Labrèze, C. *et al.* The infantile hemangioma referral score: A validated tool for physicians. *Pediatrics* **145**, (2020).
14. Léauté-Labrèze, C., Harper, J. I. & Hoeger, P. H. Infantile haemangioma. *The Lancet* **390**, 85–94 (2017).
15. Green, J. R., Resnick, S. A., Restrepo, R. & Lee, E. Y. Spectrum of Imaging Manifestations of Vascular Malformations and Tumors Beyond Childhood: What General Radiologists Need to Know. *Radiologic Clinics of North America* **58**, 583–601 (2020).
16. Wildgruber, M., Sadick, M., Müller-Wille, R. & Wohlgenuth, W. A. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights into Imaging* **10**, 30–30 (2019).
17. Johnson, C. M. & Navarro, O. M. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors. *Pediatr. Radiol.* **47**, 1184–1195 (2017).
18. Esposito, F. *et al.* Classification and ultrasound findings of vascular anomalies in pediatric age: the essential. *Journal of Ultrasound* **22**, 13–25 (2019).
19. Jamshidian-Tehrani, M. *et al.* Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Infantile Periocular Hemangioma Treated With Oral Propranolol. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* **35**, 484–486 (2019).
20. Weber, F. C. *et al.* Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. *Int. J. Pediatr.*

Otorhinolaryngol. **102**, 61–66 (2017).

21. Rotter, A. *et al.* Ultrasonography as an objective tool for assessment of infantile hemangioma treatment with propranolol. *Int. J. Dermatol.* **56**, 190–194 (2017).
22. Tekes, A. *et al.* S.E. Mitchell Vascular Anomalies Flow Chart (SEMVAFC): A visual pathway combining clinical and imaging findings for classification of soft-tissue vascular anomalies. *Clinical Radiology* **69**, 443–457 (2014).
23. Ballah, D. *et al.* Vascular Anomalies: What They Are, How to Diagnose Them, and How to Treat Them. *Current Problems in Diagnostic Radiology* **40**, 233–247 (2011).
24. Gong, X. *et al.* Conventional ultrasonography and elastography for the diagnosis of congenital and infantile hemangiomas. *J. Dermatol.* **47**, 527–533 (2020).
25. Fernández, I. S. *et al.* Ultrasound Elastography Images in Vascular Anomalies. *J. Ultrasound Med.* **38**, 2225–2231 (2019).
26. Tomà, P. *et al.* Up-to-date imaging review of paediatric soft tissue vascular masses, focusing on sonography. *Radiol. Medica* **124**, 935–945 (2019).
27. Jacobas, I. *et al.* Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital) Evaluation and Monitoring. *J. Pediatr.* **203**, 294-300.e2 (2018).
28. Xu, M. *et al.* The value of clinical and ultrasound features for the diagnosis of infantile hepatic hemangioma: Comparison with contrast-enhanced CT/MRI. *Clin. Imaging* **51**, 311–317 (2018).
29. El-Ali, A. M. *et al.* Contrast-Enhanced Ultrasound of Congenital and Infantile Hemangiomas: Preliminary Results From a Case Series. *Am. J. Roentgenol.* **214**, 658–664 (2020).
30. Zavras, N., Dimopoulou, A., Machairas, N., Paspala, A. & Vaos, G. Infantile hepatic hemangioma: current state of the art, controversies, and perspectives. *European Journal of Pediatrics* **179**, (2020).
31. Shah, S. S. *et al.* Scalp congenital hemangioma with associated high-output cardiac failure in a premature infant: Case report and review of literature. *Interv. Neuroradiol.* **23**, 102–106 (2017).
32. Lewis, D., Hachey, K., Fitzgerald, S. & Vaidya, R. Rapidly involuting congenital haemangioma of the liver. *BMJ Case Rep.* **2018**, bcr-2018-224337 (2018).
33. Waelti, S. L. *et al.* Ultrasound findings in rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) — beware of venous ectasia and venous lakes. *Pediatr. Radiol.* **48**, 586–593 (2018).
34. Albanese, G. *et al.* Orbital infantile haemangioma: radiological features and treatment—case series and literature review. *Orbit (London)* **38**, 67–71 (2019).
35. Rotter, A., Samorano, L. P., Rivitti-Machado, M. C., Oliveira, Z. N. P. & Gontijo, B. PHACE syndrome: Clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **93**, 405–411 (2018).
36. Subiabre-Ferrer, D., García-Rabasco, A., Correa-González, N., Ortiz-Salvador, J. M. & Barreda-Solana, M. Role of Magnetic Resonance Image in Children with Lumbosacral and Perineal Hemangiomas: Case Reports and Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr.* **110**, (2018).
37. Ding, A. A., Gong, X., Li, J. & Xiong, P. Role of ultrasound in diagnosis and differential diagnosis of deep infantile hemangioma and venous malformation. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* **7**, 715–723 (2019).
38. Zaltsberg, G. S. *et al.* Soft Tissue Lesions With High Vascular Density on Sonography in Pediatric Patients: Beyond Hemangiomas. *Can. Assoc. Radiol. J.* 084653711989953 (2020). doi:10.1177/0846537119899539
39. Saito, M., Kitami, M. & Takase, K. Usefulness of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Using Apparent Diffusion Coefficient Values for Diagnosis of Infantile Hemangioma. *J. Comput.*

Assist. Tomogr. **43**, 563–567 (2019).

40. Kralik, S. F. *et al.* Orbital infantile hemangioma and rhabdomyosarcoma in children: differentiation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J. AAPOS* **22**, 27–31 (2018).
41. CDE., F. WHO classification of tumours editorial board: soft tissue and bone tumors, 5th edition, vol 3. International Agency for Research on Cancer, Lyon; 2020. New WHO classification of soft tissue tumors includes molecular characterization of rare subgroups.
42. Friel, N. A., Rothenberg, A. C. & Weiss, K. Pseudomyogenic Hemangioendothelioma of Bone Initially Managed as Slipped Capital Femoral Epiphysis: A Case Report. *J. Cancer Ther.* **05**, 363–368 (2014).
43. Semkova, K. *et al.* Poikilodermatous plaque-like hemangioma: Case series of a newly defined entity. *J. Am. Acad. Dermatol.* **81**, 1257–1270 (2019).
44. Sugita, S. *et al.* Diagnostic utility of FOSB immunohistochemistry in pseudomyogenic hemangioendothelioma and its histological mimics. *Diagn. Pathol.* **11**, (2016).
45. Hung, Y. P., Fletcher, C. D. M. & Hornick, J. L. FOSB is a useful diagnostic marker for pseudomyogenic hemangioendothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.* **41**, 596–606 (2017).
46. Ortins-Pina, A. *et al.* FOSB immunoreactivity in endothelia of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia). *J. Cutan. Pathol.* **45**, 395–402 (2018).
47. Fraga-Guedes, C. *et al.* Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. *Breast Cancer Res. Treat.* **151**, 131–140 (2015).
48. Udager, A. M., Ishikawa, M. K., Lucas, D. R., McHugh, J. B. & Patel, R. M. MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: practical considerations based on a single institutional experience. *Pathology* **48**, 697–704 (2016).
49. Doyle, L. A., Fletcher, C. D. M. & Hornick, J. L. Nuclear expression of CAMTA1 distinguishes epithelioid hemangioendothelioma from histologic mimics. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**, 94–102 (2016).
50. da Silva Filho, T. J. *et al.* An update of 77 cases diagnosed as oral hemangiomas based on GLUT-1 positivity. *Exp. Mol. Pathol.* **103**, 9–13 (2017).
51. Mantilla, J. G. *et al.* Core biopsy of vascular neoplasms of the breast: Pathologic features, imaging, and clinical findings. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**, 1424–1434 (2016).
52. Sternberg, I. A. *et al.* Can renal hemangiomas be diagnosed preoperatively? *Isr. Med. Assoc. J.* **17**, 157–160 (2015).
53. Hsieh, M. S., Lee, Y. H., Lin, M. W. & Chen, J. S. Solitary pulmonary capillary hemangioma: An under-recognized pulmonary lesion mimicking early lung cancer on computed tomography images. *Lung Cancer* **124**, 227–232 (2018).
54. Yang, H., Hu, D. L., Shu, Q. & Guo, X. D. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. *World J. Pediatr.* **15**, 546–558 (2019).
55. Storch, C. H. & Hoeger, P. H. Propranolol for infantile haemangiomas: Insights into the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology* **163**, 269–274 (2010).
56. Kim, K. H. *et al.* Comparison of efficacy and safety between propranolol and steroid for infantile hemangioma: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatology* **153**, 529–536 (2017).
57. El Hachem, M. *et al.* Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5 weeks and after 5 months of age: An Italian multicenter experience. *Ital. J. Pediatr.* **43**, (2017).
58. Novoa, M. *et al.* Interventions for infantile haemangiomas of the skin: abridged Cochrane systematic review and GRADE assessments. *British Journal of Dermatology* **180**, 527–533 (2019).

59. Hernandez-Martin, S. *et al.* Brain perfusion SPECT in patients with PHACES syndrome under propranolol treatment. *European Journal of Pediatric Surgery* **22**, 54–59 (2012).
60. Bennett, M. L., Fleischer, A. B., Chamlin, S. L. & Frieden, I. J. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: An evidence-based evaluation. *Arch. Dermatol.* **137**, 1208–1213 (2001).
61. Enjolras, O. *et al.* Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch. Pediatr.* **11**, 99–107 (2004).
62. Price, A., Rai, S., Mcleod, R. W. J., Birchall, J. C. & Elhassan, H. A. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **32**, 2083–2089 (2018).
63. Lin, Z., Zhang, B., Yu, Z. & Li, H. The effectiveness and safety of topical β -receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: A meta-analysis including 20 studies. *British Journal of Clinical Pharmacology* **86**, 199–209 (2020).
64. McCuaig, C. C. *et al.* Therapy of ulcerated hemangiomas. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* **17**, 233–242 (2013).
65. Men, C. J. *et al.* Surgical intervention of periocular infantile hemangiomas in the era of β -blockers. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* **36**, 70–73 (2020).
66. Yuzuriha, S., Nagai, F. & Noguchi, M. How to Manage Disfiguring Scars in Involved Infantile Hemangioma. *Adv. Wound Care* **8**, 221–229 (2019).
67. Cheng, J., Liu, B. & Lee, H. J. Outcomes of surgical treatment for hemangiomas. *Pediatr. Dermatol.* **36**, 207–212 (2019).
68. Satterfield, K. R. & Chambers, C. B. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Survey of Ophthalmology* **64**, 608–618 (2019).
69. Gupta, A., Verma, A., Dhua, A. & Bhatnagar, V. Vascular Anomalies: A Pediatric Surgeon's Perspective. *Indian J. Pediatr.* **84**, 612–617 (2017).
70. Espahbodi, M., Yan, K., Chun, R. H. & McCormick, M. E. Management trends of infantile hemangioma: A national perspective. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **104**, 84–87 (2018).
71. Cho, Y. K. *et al.* Surgical management of scalp infantile hemangiomas. *J. Craniofac. Surg.* **26**, 1169–1172 (2015).
72. Spector, J. A., Blei, F. & Zide, B. M. Early surgical intervention for proliferating hemangiomas of the scalp: Indications and outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* **122**, 457–462 (2008).
73. Cawthorn, T. R., Fraulin, F. O. G. & Harrop, A. R. Infantile Hemangiomas of the Lip: Complications and Need for Surgical Intervention. *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open* **7**, e2308 (2019).
74. Gao, W., Jin, Y. & Lin, X. Nasolabial Flap Based on the Upper Lateral Lip Subunit for Large Involved Infantile Hemangiomas of the Upper Lip. *Ann. Plast. Surg.* **84**, 545–549 (2020).
75. Giugliano, C., Recule, F., Guler, K., Gantz, J. T. & Hasbu, T. Persistent nasal infantile hemangioma: A surgical treatment algorithm. *J. Craniofac. Surg.* **29**, 1509–1513 (2018).
76. Keller, R. G., Stevens, S. & Hochman, M. Modern management of nasal hemangiomas. *JAMA Facial Plastic Surgery* **19**, 327–332 (2017).
77. Wang, J. Y. *et al.* Medical, surgical, and wound care management of ulcerated infantile hemangiomas: A systematic review. *J. Cutan. Med. Surg.* **22**, 495–504 (2018).
78. Andreu-Barasoain, M., Naz, E., Díaz, M. & López-Estebanz, J. L. Rapidly involuting congenital hemangioma associated with transient anemia and thrombocytopenia. *Int. J. Dermatol.* **52**, 1025–1026 (2013).

79. Patel, A., De Leacy, R. & Berenstein, A. Angiographic and clinical features of noninvoluting congenital hemangiomas. *Am. J. Neuroradiol.* **40**, 845–848 (2019).
80. Knöpfel, N. *et al.* Congenital hemangioma exhibiting postnatal growth. *Pediatr. Dermatol.* **36**, 548–549 (2019).
81. Triana, P. *et al.* Congenital hepatic hemangiomas: Clinical, histologic, and genetic correlation. *J. Pediatr. Surg.* (2020). doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.02.008
82. Lee, P. W., Frieden, I. J., Streicher, J. L., McCalmont, T. & Haggstrom, A. N. Characteristics of noninvoluting congenital hemangioma: A retrospective review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **70**, 899–903 (2014).
83. Nasseri, E. *et al.* Partially involuting congenital hemangiomas: A report of 8 cases and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* **70**, 75–79 (2014).
84. Cossio, M. L. *et al.* Non-involuting congenital hemangiomas (NICH) with postnatal atypical growth: A case series. *Pediatr. Dermatol.* **36**, pde.13837 (2019).
85. Blumenthal, S. *et al.* Multifocal congenital hemangioma: Expanding the pathogenesis of “neonatal hemangiomatosis”. *Pediatr. Dermatol.* **36**, 720–722 (2019).
86. Ayturk, U. M. *et al.* Somatic Activating Mutations in GNAQ and GNA11 Are Associated with Congenital Hemangioma. *Am. J. Hum. Genet.* **98**, 789–795 (2016).
87. Hua, C. *et al.* A case series of tardive expansion congenital hemangioma: A variation of noninvoluting congenital hemangioma or a new hemangiomatous entity? *J. Am. Acad. Dermatol.* (2020). doi:10.1016/j.jaad.2020.01.069
88. Kavecan, I. *et al.* Evolution of Partially Involuting Congenital Hemangiomas of the Face. *J. Cutan. Med. Surg.* **23**, 225 (2019).
89. Feito-Rodríguez, M. *et al.* Congenital tufted angioma: A multicenter retrospective study of 30 cases. *Pediatr. Dermatol.* **35**, 808–816 (2018).
90. Ji, Y., Chen, S., Yang, K., Xia, C. & Li, L. Kaposiform hemangioendothelioma: Current knowledge and future perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **15**, (2020).
91. Wang, Z. *et al.* Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up. *J. Dermatol.* **46**, 956–961 (2019).
92. Ji, Y. *et al.* Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multicenter retrospective study. *Int. J. Cancer* **141**, 848–855 (2017).
93. Ryu, Y. J. *et al.* Imaging findings of Kaposiform Hemangioendothelioma in children. *Eur. J. Radiol.* **86**, 198–205 (2017).
94. Hu, P. A. & Zhou, Z. R. Clinical and imaging features of Kaposiform Hemangioendothelioma. *Br. J. Radiol.* **91**, (2018).
95. Drolet, B. A. *et al.* Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma. in *Journal of Pediatrics* **163**, 285–291 (J Pediatr, 2013).
96. Liu, X. H. *et al.* Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Int. J. Cancer* **139**, 1658–1666 (2016).
97. Liu, X. *et al.* Clinical Outcomes for Systemic Corticosteroids Versus Vincristine in Treating Kaposiform Hemangioendothelioma and Tufted Angioma. *Medicine (United States)* **95**, (2016).
98. Schmid, I. *et al.* Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. *World Journal of Pediatrics* **14**, 322–329 (2018).
99. Wang, Z. *et al.* Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: A retrospective study of 37

- patients treated with vincristine and long-term follow-up. *Pediatr. Blood Cancer* **62**, 577–580 (2015).
100. Adams, D. M. *et al.* Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* **137**, (2016).
 101. Wang, H., Guo, X., Duan, Y., Zheng, B. & Gao, Y. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Pediatr. Dermatol.* **35**, 635–638 (2018).
 102. Zhang, X., Yang, K., Chen, S. & Ji, Y. Tacrolimus ointment for the treatment of superficial kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *J. Dermatol.* **46**, 898–901 (2019).
 103. Burleigh, A., Kanigsberg, N. & Lam, J. M. Topical rapamycin (sirolimus) for the treatment of uncomplicated tufted angiomas in two children and review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* **35**, e286–e290 (2018).

LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI CAPILLARI

Autori: Iria Neri, Francesca Manunza, Miriam Leuzzi, Ezio Maria Nicodemi, Corrado Occella, Alba Guglielmo, Laura Moneghini

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

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⁽¹⁻³⁾.

CLASSIFICAZIONE E NOMENCLATURA

Si riporta la Classificazione ISSVA 2018, 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 e/o mucosa (<i>“port-wine” stain, PWS</i>)
MC associata a ipertrofia ossea e/o dei tessuti molli
MC associata ad anomalie del SNC e/o oculari (<i>syndrome di Sturge-Weber</i>)
MC associata a malformazione artero-venosa
MC associata a microcefalia (<i>MICCAP: microcephaly-capillary malformation</i>)
MC associata a megalencefalia-polimicrogiria (<i>MCAP: megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria</i>)
Telangiectasie
Porpora Emorragica Teleangiectasica (<i>HHT: Hereditary hemorrhagic telangiectasia</i>)

Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)
Nevus Flammeus Neonatorum (<i>Nevus simplex</i> / <i>Salmon patch</i> / “angel kiss”, “stork bite”)
Altro

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

Si possono distinguere due forme principali:

a) Macula capillare congenita mediale

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

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

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

- La nuca e la regione occipitale (“Morso della cicogna” o “stork bite” in inglese): in tale sede tende a persistere nell’età adulta;
- Fronte, glabella, palpebre superiori (“Nevo di Unna”, “Bacio dell’angelo” o “Angel Kiss” in inglese). Meno colpita risulta la regione sacrale (“Butterfly Mark” in inglese) dove la lesione può essere unica in sede mediale o si possono avere più macchie disposte in modo random sul dorso.

La malformazione capillare fronto-facciale mediale è una forma particolare, talora familiare, di *salmon patch* che interessa la linea mediana del volto (fronte, glabella, palpebre superiori, naso, labbro superiore) di colore rosso intenso simile alla PWS. A fronte e glabella, sempre colpite, si possono associare in modo variabile una o più chiazze lungo la linea mediana. Si differenzia dalla *salmon patch* per la risoluzione più lenta e spesso incompleta. Non si associano anomalie extracutanee⁽¹⁾.

b) Macula capillare congenita laterale

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

Si presenta alla nascita come una macchia di colore roseo-rosso o a vino porto, che cede alla vitropressione,

con bordi netti, di dimensione variabile⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁾.

QUESITO 1

È necessario distinguere tra macula capillare congenita mediale e macula capillare congenita laterale?

La seguente raccomandazione è di buona pratica clinica e basata sull'esperienza del panel. Essa non è supportata da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti il quesito specifico.

RACCOMANDAZIONI

La macula capillare congenita laterale deve essere differenziata dalla macula capillare congenita mediale, forma benigna che non si associa ad altre patologie e non necessita di ulteriori accertamenti.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

EPIDEMIOLOGIA

Le MC rappresentano la forma più comune di malformazione vascolare, con un'incidenza stimata nella popolazione generale dello 0,3 %, escluse le *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 centro-facciale) e l'85% sono unilaterali, localizzate a quadrante lungo un dermatomero⁽¹⁻³⁾.

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⁽⁸⁾.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi eziopatogenetici:

- L'ectasia dei vasi capillari potrebbe essere determinata da un mancato controllo neuronale del tono vasale. Studi di immunostochimica hanno dimostrato un minor numero di fibre nervose associate ai capillari ectasici delle MC⁽⁹⁻¹⁰⁾.
- L'iper-espressione di VEGF e del recettore per VEGF, che risultano aumentati.⁽¹¹⁾
- La mutazione somatica del gene GNAQ è osservata nei pazienti affetti da malformazioni capillari e da Sindrome di Sturge-Weber (SWS)⁽¹²⁾. Le MC isolate o non sindromiche potrebbero rappresentare il

risultato di una mutazione somatica più tardiva nelle cellule endoteliali vascolari, mentre nella SWS una mutazione più precoce coinvolgerebbe un progenitore precursore di più tessuti e responsabile del quadro sindromico neurocutaneo complessivo. Inoltre, studi più recenti hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione genotipo-fenotipo evidenziando come la mutazione p.Arg183Gln del gene GNAQ sia fortemente associata alle MC della regione superiore della faccia e alla SWS ⁽¹³⁾. Più recentemente è stata identificata una mutazione somatica del gene GNA11 nei pazienti con MC associata a iperaccrescimento dell'arto coinvolto ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

- La mutazione germinale o post-zigotica del *pathway* PI3K/AKT/mTOR è stata identificata nei pazienti con sindrome di *Klippel-Trenaunay*, con sindrome CLOVES (*Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular malformation, Epidermal Nevi and Spinal/Skeletal anomalies and/or Scoliosis*), con malformazioni capillari diffuse e ipertrofia (CMO, *capillary malformation with overgrowth*), e con sindrome malformazione capillare - megalencefalia - polimicrogiria (MCAP) e in altre condizioni facenti parte del *PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum* (PROS) ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾
- Mutazioni a carico dei *pathways* di RAS-MEK-ERK e di RAS-AKT-mTORC1 sono coinvolte nella patogenesi alcune MC associate a malformazioni artero-venose.

La famiglia dei geni RAS è implicata nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare e nell'organizzazione delle cellule endoteliali. ⁽²⁰⁾

In base al tipo di mutazione sono state identificate due fenotipi di MC associate a malformazione artero-venosa: il fenotipo MC-AVM1 associato a varie mutazioni del gene RASA1, e il fenotipo MC-AVM2 associato alla mutazione del gene EPHB4 e caratterizzato dalla presenza di teleangectasie labiali e periorali. Quest'ultimo fenotipo condivide manifestazioni cliniche comuni a MC-AVM1 e alla teleangectasia emorragica ereditaria ⁽²¹⁻²²⁾.

PRESENTAZIONE CLINICA

Le MC risultano evidenti all'esame fisico come macchie vascolari persistenti che cedono alla vitropressione, di colore variabile dal rosato al rosso-vinoso. La cute interessata non presenta incremento di calore.

Le MC 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⁽²³⁾. In tale sede la MC 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 SWS in cui si osserva un coinvolgimento leptomeningeo ed oculare. La SWS è il risultato di una mutazione somatica e il rischio non correla con la localizzazione della MC lungo il territorio di distribuzione del nervo trigemino ma con la localizzazione emifacciale, frontale o mediana. Per le altre sedi in assenza di segni o sintomi neurologici si raccomanda il follow-up clinico. Per lo screening si rimanda al capitolo specifico⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Agli arti inferiori le MC hanno talora bordo geometrico con aspetto geografico.

In questo caso il sospetto di una patologia malformativa complessa è molto alto. L'esame fisico e l'ecocolordoppler sono importanti per la diagnosi. Pertanto devono essere ricercati l'iperaccrescimento (*overgrowth*) e le malformazioni venose o linfatiche tipicamente associate.⁽²⁶⁾

Al tronco possono avere aspetto omogeneo, forma variabile, e colore che varia da rosa, rosso a rosso vinoso, ed essere presenti in numero variabile. Altre volte, le MC assumono aspetto reticolare più o meno diffuso.

Le MC a distribuzione geografica, con bordo geometrico localizzate all'arto inferiore, e con eventuale estensione al tronco, sono più frequentemente associate a forme malformative complesse, che interessano il distretto artero-venoso e venoso. Le MC di forma rotonda, di colore roseo omogeneo circondate da un alone anemico che interessano più spesso il tronco e gli arti sono la presentazione tipica della MC associata a malformazione artero-venosa (CM-AVM, *capillary malformation-arterovenous malformation*).

La forma reticolari diffuse che interessano più segmenti corporei contigui in modo uni o bilaterale possono associarsi a iperaccrescimento del distretto colpito nell'ambito delle sindromi polimalformative *PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum* (PROS).

Inoltre bisogna effettuare un attento esame obiettivo dell'intero ambito cutaneo per ricercare la presenza di asimmetria di solito per iperaccrescimento di un segmento o di un emicorpo, anomalie delle dita (sindattilia, "sandal gap", macrodattilia), macrocefalia, altre anomalie associate delle ossa e anomalie neurologiche. Un altro dato importante e da indagare è la familiarità⁽²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁾.

Tipicamente una MC 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.

A differenza della macula capillare congenita mediale (*salmon patch o nevus simplex*), la quale non riflette un mosaicismo cutaneo per cui può andare incontro a risoluzione nel corso degli anni e non è associata a sindromi malformative complesse⁽³⁰⁾, le MC congenite laterali o PWS possono assumere nel corso degli anni un colore rosso-purpurico a causa dell'incremento della densità di vasi capillari nel derma e del perdurare dell'ectasia dei vasi stessi con conseguente stasi. Come detto, le MC possono presentare una distribuzione a “carta geografica”, più frequentemente in associazione a sindromi malformative complesse che andranno pertanto indagate⁽³¹⁾.

Talvolta la cute interessata dalla MC presenta nell'età adulta un'evoluzione di tipo ipertrofico- nodulare con progressivo ispessimento e comparsa sulla superficie di noduli con un aspetto definito “ad acciottolato” (in inglese “*cobblestone*”). Si ritiene che tale evoluzione sia da ascrivere alla proliferazione dei vasi con il loro stroma circostante e all'alterazione nervosa del flusso ematico a causa di un deficit progressivo del sistema autonomico con conseguente deregolazione del tono vasale⁽³²⁾.

Inoltre le forme lateralizzate si possono associare a ipertrofia dell'area interessata: quando localizzate ad un emivolto, con interessamento della guancia, del mento e del labbro possono causare ipertrofia dei tessuti molli, delle mucose e dello scheletro corrispondente all'emidistretto maxillo-faciale interessato (spesso la MC si estende dal distretto cutaneo a quello mucoso). Quando localizzate agli arti si possono associare a ipertrofia e/o ipermetria.

Recenti studi hanno evidenziato che tale ipertrofia non è riscontrabile solo nelle forme sindromiche, ma anche nelle forme isolate di MC; la sede prediletta è il volto e l'età media di esordio è di 31 anni⁽³²⁻³³⁾.

VARIANTI CLINICHE

La forma acquisita di MC è stata descritta la prima volta nel 1939 col nome di Malattia di Fegeler. L'età di comparsa varia dai 3 ai 69 anni, le sedi maggiormente coinvolte sono l'estremo cefalico e gli arti superiori. La forma acquisita è in genere limitata alla cute. L'esame istologico mostra un quadro tipico di MC. Sebbene l'eziologia non sia nota, in circa un terzo dei casi si associa un evento traumatico. A differenza della forma congenita mutazioni somatiche tissutali di PIK3CA sono riportate solo in un caso pediatrico di MC acquisita associata a *overgrowth* dell'arto colpito. Il *Pulsed Day Laser* rappresenta il trattamento più spesso utilizzato,

sebbene il risultato sia variabile⁽³⁴⁻³⁵⁾.

Forme acquisite di PWS-like entrano in diagnosi differenziale con la morfea lineare in fase infiammatoria iniziale e con il *tufted* angioma con componente infiltrativa minima⁽³⁶⁻³⁷⁾.

QUESITO 2

Quali sono gli aspetti caratteristici della malformazione capillare?

QUESITO 3

Quali sono le caratteristiche cliniche utili al fine di distinguere le forme isolate dalle forme complesse?

QUESITO 4

È necessario un follow-up a lungo termine nelle malformazioni capillari isolate?

Le seguenti raccomandazioni sono di buona pratica clinica e basate sull'esperienza del panel. Esse non sono supportate da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti i quesiti specifici.

RACCOMANDAZIONI

Quesito 2: La valutazione clinica della forma, del colore, della sede e del numero di lesioni è fondamentale per la caratterizzazione della malformazione capillare.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

Quesito 3: Le caratteristiche morfologiche e la sede, unitamente alla presenza di segni associati, sono importanti per la distinzione tra forme isolate di malformazione capillare e sindromi malformative complesse.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

Quesito 4: Le malformazioni capillari isolate richiedono un follow-up prolungato per la possibile evoluzione di tipo ipertrofico-nodulare o per l'associazione con ipertrofia dei tessuti molli, delle mucose e dello scheletro dell'area coinvolta.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

TELEANGECTASIE

Le teleangectasie sono dilatazioni di piccoli vasi cutanei o mucosi visibili ad occhio nudo. Assumono aspetto lineare, reticolare, puntate o stellariforme. A differenza della porpora esse scompaiono alla digitopressione. Il numero delle lesioni è variabile da poche unità a forma multiple talora disseminate.

Tra le forme a elementi multipli si distinguono la teleangectasia nevoide unilaterale e la teleangectasia benigna ereditaria con lesioni diffuse; entrambe sono limitate alla cute. La teleangectasia emorragica ereditaria (HHT), nota anche come malattia di Rendu-Osler-Weber, è una patologia complessa che si manifesta con teleangectasie mucocutanee che prediligono il viso, le labbra e le mani, associate ad epistassi ricorrenti che rappresentano il primo segno che orienta la diagnosi ed emorragie viscerali dovute a malformazioni artero-venose polmonari e gastrointestinali (si rimanda al capitolo delle forme sindromiche)⁽³⁰⁾.

DIAGNOSI

CLINICA

La diagnosi di MC è essenzialmente clinica. L'esame obiettivo completo e gli esami di approfondimento diagnostico sono utili per differenziare le forme isolate da quelle sindromiche.

La dermatoscopia è un utile ausilio diagnostico non invasivo che permette sia la diagnosi nei casi dubbi, sia la valutazione della risposta al trattamento laser.

Infatti, la MC può raramente simulare un emangioma infantile durante la fase prodromica. Tuttavia in caso di MC la dermatoscopia evidenzierà i seguenti aspetti: nelle forme di MC superficiali (o del derma papillare) i vasi presentano aspetto puntiforme o globulare e sono orientati in direzione verticale, mentre nelle MC profonde (o del derma subpapillare) i vasi appaiono lineari in quanto orientati in direzione orizzontale⁽³⁸⁻³⁹⁾.

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 angiokeratomi verrucosi sono da considerare forme miste capillaro-linfatiche.

QUESITO 1

È sufficiente la caratterizzazione clinica nella diagnosi della malformazione capillare o sono necessari ulteriori strumenti diagnostici?

La seguente raccomandazione è di buona pratica clinica e basata sull'esperienza del panel. Essa non è supportata da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti il quesito specifico.

RACCOMANDAZIONI

La diagnosi di malformazione capillare è clinica; la dermatoscopia rappresenta un importante ausilio diagnostico e predittivo della risposta al trattamento laser.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

ISTOLOGIA

Le MC, seppure possano avere aspetti clinici differenti, hanno un quadro istologico comune⁽⁴⁰⁾. Possono essere presenti in quadri sindromici, e possono essere isolate o combinate ad altri tipi di malformazioni vascolari⁽³⁰⁾.

Le MC si riscontrano più frequentemente in sede cutanea, nel derma papillare e reticolare, e più raramente si estendono al tessuto sottocutaneo. I vasi malformati sono di piccole dimensioni, di tipo capillare/post-venulare, con densità superiore rispetto al tessuto circostante. Il loro lume è ectasico, tondeggiante ed occupato da emazie; la parete è sottile e costituita da un solo strato di cellule endoteliali piatte, prive di atipie e di attività mitotica, appoggiate su membrana basale circondata da occasionali periciti. Questi aumentano di numero andando verso le venule post-capillari e si associano ad alcune cellule muscolari lisce. Con il passare degli anni la parete vascolare tende ad ispessirsi e a diventare fibrosa⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁾.

La malformazione venulo-capillare verrucosa (emangioma verrucoso) è una variante delle MC con caratteristiche istologiche che variano nel tempo per una progressiva ipercheratosi ortocheratosica epidermica. Tale MC è limitata al derma papillare, con risparmio del derma reticolare e presenta nel sottocute vasi capillari/venulare, spesso raggruppati. Oltre alla diffusa positività per i marcatori immunocitochimici CD31 e CD34, gli endoteli dei vasi del derma papillare possono presentare focale positività per D2-40 e GLUT-1⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

QUESITO 2

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione capillare, l'ecocolordoppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche della malformazione?

ECOCOLORDOPPLER

Il protocollo diagnostico prevede l'ecocolordoppler degli arti inferiori 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 (RM) qualora il quadro clinico lo richieda ⁽⁴⁴⁾.

Con le sonde utilizzate di routine, le MC semplici sono spesso non visibili o appaiono come focali ispessimenti della cute e del tessuto sottocutaneo, rispetto all'area controlaterale. Mediante sonde ultrasonografiche a elevata frequenza (20 MHz), è possibile visualizzare le MC come aree ipoecogene superficiali che si estendono da una profondità di 0.2 mm a 3.7 mm, con una profondità media di 1.0 mm. L'ecocolordoppler può evidenziare un lieve incremento di densità del segnale vascolare dermico quando confrontato con il derma sano controlaterale, riflettendo la progressiva dilatazione dei capillari ectasici ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. Tuttavia anche con questi strumenti, circa il 18% delle MC non viene individuato; inoltre, l'ecocolordoppler non permette di visualizzare i vasi superficiali e le caratteristiche della porzione più superficiale delle MC. Pertanto, è stato proposto l'utilizzo della tomografia ottica computerizzata (OCT), l'equivalente dell'ecografia con una risoluzione su scala micrometrica 10-100 volte superiore a quella dell'ecografia, della RM o della tomografia assiale computerizzata (CT), avvicinandosi così al livello dell'istologia convenzionale. Inoltre, l'OCT può essere utilizzato per visualizzare le particelle in movimento utilizzando l'effetto Doppler e quindi per l'imaging funzionale del flusso sanguigno ⁽⁴⁷⁾.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Dagli articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati tre revisioni narrative e un original article (*Dubois 1999* ⁽⁴⁴⁾, *Craig 2017* ⁽⁴⁵⁾, *Hussein 2020* ⁽⁴⁶⁾, *Latrive 2016* ⁽⁴⁷⁾).

Tutti gli studi concordano nel ritenere che la diagnosi delle MC è prevalentemente clinica, ma in specifiche circostanze l'ecocolordoppler permette di valutare eventuali anomalie emodinamiche associate e l'utilizzo di sonde ultrasonografiche a elevata frequenza rappresenta un elemento ulteriore di diagnosi.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse check-list è risultata complessivamente buona.

RACCOMANDAZIONI

Nelle localizzazioni agli arti inferiori l'ecocolordoppler venoso è fondamentale per la valutazione di eventuali anomalie emodinamiche associate alla malformazione capillare nell'ambito dello screening delle sindromi polimalformative vascolari complesse.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

RISONANZA MAGNETICA (RM)

Alla RM, le MC possono presentarsi come una sottile anomalia del segnale all'interno del grasso sottocutaneo nel contesto di cute ispessita⁽⁴⁶⁾.

La RM con e senza mezzo di contrasto può essere utile per lo studio delle anomalie associate nelle forme miste o complesse⁽⁴⁴⁾. Inoltre, è indispensabile nella valutazione del coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale⁽⁴⁶⁾.

ALTRE INDAGINI

Nel sospetto di sindromi complesse o sistemiche occorre integrare il protocollo con indagini strumentali mirate: la RM rappresenta l'esame di prima scelta nel riconoscimento di sindromi malformative complesse a basso o alto flusso, e della relazione con i tessuti circostanti. La CT è riservata ai casi in cui la RM sia controindicata o per evidenziare la presenza di fleboliti, calcificazioni e coinvolgimento dell'osso⁽⁴⁶⁾.

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

Inoltre, per le forme che interessano l'estremo cefalico, in caso di ispessimento della MC, è indicata una valutazione da parte di un team multidisciplinare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Le MC possono raramente simulare un emangioma infantile durante fase prodromica. L'emangioma infantile segmentale del volto nella fase precoce che precede la crescita rapida può presentarsi in forma teleangectasica o di chiazza rosso roseo. La dermatoscopia è un utile ausilio diagnostico⁽⁴⁸⁾.

In diagnosi differenziale si deve considerare anche la malformazione artero-venosa (MAV) in fase iniziale quiescente (MAV in stadio 1).

La forma reticolare diffusa deve essere differenziata dalla *cutis marmorata teleangectasica congenita* da cui si distingue per l'assenza delle teleangectasie, delle aree depresse e atrofiche.

TRATTAMENTO

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da malformazione vascolare capillare pura e mai trattata, il Pulse-Dye Laser è indicato come trattamento di prima scelta rispetto ad altri tipi di laser vascolari?

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da malformazione vascolare capillare, il trattamento Pulse-Dye Laser va iniziato in età infantile o è consigliabile effettuarlo in età adulta?

QUESITO 3

Nei pazienti affetti da malformazione vascolare capillare pura sottoposti a trattamento con PDL, l'associazione di farmaci topici ha una efficacia superiore rispetto al trattamento Pulse Dye Laser da solo?

LASERTERAPIA

Il Pulsed Dye Laser (PDL) rimane il trattamento di prima scelta nelle MC^(49,50). Agisce mediante fototermolisi selettiva dell'emoglobina con microagglutinazione dei globuli rossi intracapillari che genera obliterazione dei vasi senza produrre esiti cicatriziali. Il target selettivo di questo processo sono i capillari dilatati e le venule post-capillari del derma reticolare e papillare localizzati ad una profondità media di 1,2-1,5mm e con diametro

compreso tra 10 e 500 micrometri^(51,52). I PDL di ultima generazione erogano impulsi a lunghezza d'onda di 595-nm; questa lunghezza d'onda, insieme a maggiori durate dell'impulso, maggior diametro degli spots (fino a 15 mm) e l'impiego di dispositivi di raffreddamento cutaneo che riducono danno termico e sensazione dolorosa associata all'impulso erogato, consentono complessivamente l'impiego di livelli energetici maggiori rispetto ai PDL di vecchia generazione.

La scomparsa completa della MC a seguito del trattamento PDL, conseguente ad una fotocoagulazione completa dei vasi target, avviene solo nel 10% dei pazienti trattati^(53,54); nella maggior parte dei casi (circa il 70%) l'*outcome* terapeutico si traduce in una riduzione variabile dell'intensità cromatica della MC. Nelle MC che rispondono solo parzialmente al trattamento, il livello di schiarimento raggiunto può non essere stabile e duraturo nel tempo. La progressiva ectasia dei capillari malformati dovuta ad ridotta innervazione, la neovascolarizzazione post-trattamento nei capillari più superficiali e la neoangiogenesi a partenza dalle strutture capillari della componente più profonda che non vengono raggiunte dall'azione del PDL, fanno sì che si possa assistere ad un peggioramento rispetto al risultato raggiunto⁽⁵⁵⁾.

La decisione di intraprendere un trattamento laser dipende dalla sede e dalle caratteristiche della MC. Evoluzione naturale della MC nel tempo quando non trattata, rischi, benefici e limiti del trattamento dovrebbero essere prospettati e discussi con il paziente e le famiglie^(56,57).

In particolare, per quanto riguarda le MC del volto, esse possono rappresentare una stigmata fonte di stress e sviluppo di scarsa autostima^(58,59). Sebbene non vi siano studi prospettici che confermino che l'uso precoce del PDL riduca la progressione naturale della MC in termini di colore, ipertrofia e nodosità⁽⁶⁰⁾, l'esperienza clinica suggerisce che un trattamento precoce nei primi anni di vita debba essere raccomandato per i vantaggi che esso comporta in termini di maggiore efficacia sullo schiarimento della MC e per i conseguenti benefici di tipo psico-sociale che ne conseguono⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

In base alla sede anatomica, la risposta al laser è differente: sul volto, le porzioni centro-facciali rispondono con minor efficacia rispetto alle porzioni laterali⁽⁶⁵⁾. Gli arti, specie nelle porzioni più distali e declivi, hanno una scarsa risposta al PDL⁽⁶⁶⁾. Le ragioni dipendono dal fatto che le aree cutanee a minor risposta sono caratterizzate da maggiore spessore del derma, ridotta innervazione, maggior densità di vasi capillari e calibro dei vasi o estremamente ridotto o estremamente ampio^(67,68,69,70) che rendono la fototermodisi meno efficace perché meno selettiva.

Una percentuale pari al 20% delle MC trattate con PDL mostra una risposta inefficace ed insoddisfacente al PDL⁽⁷¹⁾; in questo sottogruppo di pazienti, possono essere utilizzati in seconda battuta altri tipi di laser nel tentativo di migliorare l'efficacia del trattamento a fronte però di un profilo di sicurezza più basso^(72,73). Tra i laser vascolari più usati negli ultimi anni, il Dual Wavelengths (DWL), ha dimostrato di avere una efficacia sovrapponibile al PDL nelle MC piane, ma presenta un profilo di sicurezza peggiore essendo gravato da una percentuale maggiore di effetti collaterali⁽⁷⁴⁾. La sua indicazione trova quindi spazio nel trattamento delle malformazioni capillari resistenti al PDL e/o nelle forme ipertrofiche. Questa metodica sequenziale prevede l'erogazione in rapida sequenza di un doppio impulso PDL-Nd:YAG. I due impulsi a diversa lunghezza d'onda (rispettivamente 595 nm e 1064 nm) vengono emessi a distanza di una frazione di secondo e consentono la preliminare trasformazione dell'ossiemoglobina in metaemoglobina e una successiva penetrazione della radiazione Nd:YAG fino ad una profondità di 7-8 mm.

Negli ultimi anni, per migliorare l'*outcome* del trattamento laser, l'uso complementare di farmaci topici ad azione anti-angiogenetica è stato utilizzato in modo sperimentale nel tentativo di stabilizzare nel tempo lo schiarimento raggiunto mediante il trattamento laser. La letteratura sull'argomento comprende l'uso di diversi principi attivi quali timololo⁽⁷⁵⁾, imiquimod, rapamicina^(76,77) e axitinib. Al momento questi topici hanno un'efficacia ancora incerta ed in corso di valutazione in diversi trials clinici⁽⁷⁸⁾.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE RELATIVE AL QUESITO 1

Dai 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati una meta-analisi, uno studio randomizzato controllato e tre review narrative (*van Raath 2019*⁽⁵⁰⁾, *Wang 2018*⁽⁷⁴⁾, *Updyke 2017*⁽⁵²⁾, *Brightman 2015*⁽⁴⁹⁾, *Lee 2018*⁽⁷³⁾).

Tutti gli studi ed in particolare la metanalisi della letteratura, concordano nel ritenere ancora oggi che il PDL 595-nm sia il trattamento di prima scelta nelle malformazioni vascolari capillari pure non ipertrofiche e non sottoposte a precedenti trattamenti. Pur non dimostrandosi il trattamento ottimale e presentando dei limiti intrinseci alla metodica, il PDL dimostra comunque il miglior profilo di efficacia e di sicurezza rispetto agli altri laser; in questa tipologia di MC non si rilevano quindi sostanziali vantaggi nell'utilizzare tecniche laser differenti dal PDL 595-nm. Secondo l'unico studio randomizzato controllato di alta qualità che mette a confronto PDL con altri laser vascolari, nel trattamento delle MC, il DWL (Dual Wavelength Laser) mostra

un'efficacia sovrapponibile al PDL, ma gravata da maggiori effetti collaterali ed è quindi da considerare un trattamento di seconda scelta.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse check-list è risultata complessivamente buona. Il limite principale alle evidenze scientifiche su questo argomento è la mancanza, nella maggior parte degli studi, di misure di *outcome* oggettive, a fronte dell'uso diffuso di scale IGA su fotografie seriate, soggette a *bias* operatore dipendenti; le misure di *outcome*, in termini di schiarimento della MC, non sono complessivamente ottimali in letteratura, ma soddisfacenti; le conclusioni di tutti gli studi sono però coerenti tra loro e con le evidenze della letteratura precedente al 2015.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE RELATIVE AL QUESITO 2

Dai 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento nel periodo dal 2015 al 2020 sono stati selezionati 4 studi di coorte e 3 review narrative (*Sadeghini 2019* ⁽⁶²⁾, *Khandpur 2016* ⁽⁶³⁾, *Li 2020* ⁽⁶⁴⁾, *Passeron 2016* ⁽⁵⁶⁾, *Brightman 2015* ⁽⁴⁹⁾, *Updyke 2017* ⁽⁵²⁾, *Lee 2018* ⁽⁷³⁾).

La raccomandazione al trattamento PDL in epoca infantile viene suggerita nella maggior parte dei lavori sull'argomento (tutti studi di coorte retrospettivi e prospettici e *review* narrative) perché permette di ottenere una maggiore efficacia del trattamento laser in relazione alle caratteristiche morfologiche della cute del bambino e di quelle della MC in questa fascia di età, oltre che per il vantaggio di tipo psicosociale in termini di qualità di vita che il trattamento precoce comporta. Sebbene non vi siano studi prospettici che dimostrino con chiarezza che il trattamento precoce controlli l'evoluzione peggiorativa della MC e quindi questa evidenza sia tecnicamente modesta, l'importanza clinica degli altri due aspetti è tale da far comunque formulare una raccomandazione forte.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse *check-list* è risultata complessivamente discreta. Non tutti gli studi esaminati sono stati giudicati rilevanti per la popolazione target, per cui molti sono stati scartati (solo adulti); molti studi utilizzano come popolazione esclusivamente quella pediatrica impedendo un confronto con la risposta nell'adulto. L'assenza di un metodo standardizzato ed oggettivo di facile utilizzo nella pratica clinica per misurare l'*outcome* del trattamento laser impedisce di mettere a confronto efficacemente i risultati dei vari trials clinici, riducendo la qualità delle evidenze scientifiche e ripercuotendosi negativamente sulla

pratica clinica. Uno sforzo della comunità scientifica nell' identificare una misura di outcome oggettiva e univoca sarebbe auspicabile.

Nelle misure di *outcome*, come già affermato per rispondere alla KQ1, vengono usate spesso scale *Investigator Global Assessment* (IGA) su fotografie seriate soggette a *bias* operatore dipendenti; gli *outcome* dei risultati non sono complessivamente soddisfacenti e uniformi; le conclusioni sono coerenti tra loro e con la letteratura precedente al 2015.

Concludendo, l'analisi della letteratura suggerisce che un trattamento precoce sia più efficace e vantaggioso e quindi indicato. L'importanza clinica dell'argomento è molto rilevante per la pratica clinica e tale, a parere del panel, da far formulare una raccomandazione forte a favore.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE RELATIVE AL QUESITO 3

Dai 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati 1 revisione narrativa, 1 studi randomizzati controllati, 2 case-series (*Lipner 2018* ⁽⁷⁹⁾, *Cheon 2017* ⁽⁷⁵⁾, *Greveling 2017* ⁽⁷⁶⁾, *Musalem 2018* ⁽⁷⁷⁾).

Il PDL rappresenta il Gold standard nel trattamento delle MC, ma ha una efficacia parziale. Il suo utilizzo risulta nella maggior parte dei casi in una clearance incompleta della MC nonostante le numerose sedute di trattamento. La MC spesso, dopo un iniziale schiarimento, tende a rivascolarizzarsi, come riportato da molti autori, dopo trattamento PDL, come conseguenza della neoangiogenesi che avviene in fase di rimodellamento tissutale. Questo rende ragione del tentativo di trovare dei metodi alternativi o complementari per migliorare i risultati del laser. L'uso della terapia antiangiogenetica topica appare promettente in tal senso. Dalle evidenze della letteratura, imiquimod, e rapamicina hanno mostrato una certa efficacia, ma al momento sono ancora oggetto di valutazione. Non è possibile formulare una raccomandazione sull'efficacia clinica del loro utilizzo. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la *check-list* per la letteratura analizzata, è risultata insufficiente. Gli studi esaminati, sono disegnati su una popolazione poco numerosa e le conclusioni sono discordanti. Le evidenze sono deboli e troppo scarse come numero per trarre delle conclusioni sull'argomento e formulare una raccomandazione sul loro utilizzo.

Considerando i limiti intrinseci alla metodica PDL nel trattamento delle MC, certamente l'individuazione di un trattamento topico che possa migliorare l'efficacia del trattamento laser è un argomento centrale su cui la

ricerca dovrebbe compiere maggiori sforzi; ulteriori studi prospettici sui farmaci antiangiogenetici su coorti di pazienti più ampie aiuterebbero a trarre delle conclusioni più solide sull'argomento. Le *pathways* coinvolte nel mantenimento della lesione e nel rimodellamento del tessuto endoteliale della MC devono essere maggiormente investigate. Maggiori conoscenze in questo senso si tradurrebbero nella individuazione di trattamento più efficaci e selettivi.

Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici.

RACCOMANDAZIONI

QUESITO 1:

Nei pazienti con malformazioni capillari pure mai trattate, il Pulse-Dye Laser è indicato come il trattamento di prima scelta rispetto ad altri tipi di laser vascolari. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I++)

QUESITO 2:

Nei pazienti con malformazioni capillari, il trattamento con Pulse-Dye Laser in età precoce è indicato specie in caso di localizzazioni al volto

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+)

QUESITO 3:

Nei pazienti con malformazioni capillari trattate con Pulse-Dye Laser l'associazione di farmaci antiangiogenetici ad uso topico ha dato dei risultati contrastanti. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se il loro utilizzo abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia.

(Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici)

CHIRURGIA

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

La tecnica chirurgica si avvale di impiego di *skin expander* o di lembi rotazionali a scopo ricostruttivo. La novità sono ultimamente anche l'uso di lembi perforanti liberi per la ricostruzione del collo e faccia basati su arteria toraco-dorsale⁽⁷⁹⁻⁸⁴⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Mulliken, J. B., and Young, A. (Eds.). *Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations*. Philadelphia: Saunders, 2013. Pp. 508-511.
2. Waner, M., and Suen, J. Y. (Eds.). *Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck*. New York: Wiley-Liss, 1999. Pp. 52-60.
3. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Capillary Malformations-Chapter III.A in Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*. Cambridge University Press, 2007.
4. Kristen P. Hook: *Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period Seminars in Perinatology*, 2013; 37: 40–48.
5. Sillard L, Léauté-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, Viseux V, Barbarot S, Vabres P, Bessis D, Martin L, Lorette G, Berthier F, Lacour JP.: *Medial fronto-facial capillary malformations*. *J Pediatr*. 2011;158:836-41.
6. Anna M. Juern, Zoey R. Glick, Beth A. Drolet, Ilona J. Frieden: *Nevus simplex: A reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations JAAD*, 2010; 63: 805–814
7. Rudolf Happle: *What is a capillary malformation? JAAD*, 2008;59: 1077–1079
8. Breugem CC, ALders M, Salieb-Beugelaar GB et al. *A locus for the hereditary capillary malformations mapped on chromosome 5q. Hum Genet* 2002. 110: 343-7.
9. Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. *Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. Plast Reconstr Surg* 1991;87:419-22.
10. Selim MM, Kelly KM, Nelson JS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Zelickson BD. *Confocal microscopy study of nerves and blood vessels in untreated and treated port wine stains: preliminary observations. Dermatol Surg* 2004; 30:892-7.
11. Vural E, Ramakrishnan J, Cetin N, Buckmiller L, Suen JY, Fan CY. *The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in port-wine stains. Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(4):560.
12. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, North PE, Marchuk DA, Comi AM, Pevsner J. *Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. N Engl J Med*. 2013;368(21):1971.
13. Kyeong-Tae Lee, Jong Eun Park, Yeseul Eom, Ha Seong Lim, Chang-Seok Ki, So Young Lim. *Phenotypic association of presence of a somatic GNAQ mutation with port-wine stain distribution in capillary malformation. Head Neck*.2019;41(12):4143-4150.
14. Javier A Couto, Ugur M Ayturk, Dennis J Konczyk, Jeremy A Goss, August Y Huang, Steve Hann, Jennifer L Reeve, Marilyn G Liang, Joyce Bischoff, Matthew L Warman, Arin K Greene. *A somatic GNA11 mutation is associated with extremity capillary malformation and overgrowth. Angiogenesis*. 2017;20(3):303-306.
15. Javier A Couto, Lan Huang, Matthew P Vivero, Nolan Kamitaki, Reid A Maclellan,, John B Mulliken, Joyce Bischoff, Matthew L Warman, Arin K Greene. *Endothelial Cells from Capillary Malformations Are Enriched for Somatic GNAQ Mutations. Plast Reconstr Surg*. 2016;137:77e-82e.
16. Jeremy A Goss, Dennis J Konczyk, Patrick Smits, Christopher L Sudduth, Joyce Bischoff, Marilyn G Liang, Arin K Greene. *Diffuse capillary malformation with overgrowth contains somatic PIK3CA variants. Clin Genet*. 2020 ;97(5):736-740.
17. Martino Ruggieri, Andrea D Praticò. *Mosaic Neurocutaneous Disorders and Their Causes. Semin Pediatr Neurol*. 2015;22:207-33.
18. Kim M Keppler-Noreuil, Jonathan J Rios, Victoria E R Parker, Robert K Semple, Marjorie J Lindhurst, Julie C Sapp, Ahmad Alomari, Marybeth Ezaki, William Dobyons, Leslie G Biesecker. *PIK3CA-related*

overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:287-95.

19. Ghayda Mirzaa, Andrew E Timms, Valerio Conti et al. PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. *JCI Insight*. 2016. 16;1:e87623.
20. Hershkovitz D, Bercovich D, Sprecher E, Lapidot M. RASA1 mutations may cause hereditary capillary malformations without arteriovenous malformations. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1035-40.
21. Mustapha Amyere, Nicole Revencu, Raphaël Helaers et al. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation*. 2017. 12;136:1037-1048.
22. JiaDe Yu, Jenna L Streicher, Livija Medne, Ian D Krantz, Albert C Yan. EPHB4 Mutation Implicated in Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: A Case Report. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:e227-e230.
23. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, et al. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol*. 2014;171:861-867.
24. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:473-480.
25. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay MT, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:30-42.
26. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019;22:100634.
27. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, et al. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol*. 2014;171:861-867.
28. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):473-480.
29. Zallmann M, Leventer RJ, Mackay MT, Ditchfield M, Bekhor PS, Su JC. Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):30-42.
30. Happle R. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2295-2305.
31. Prather HB, Arndt KA. The Development of Hypertrophy in Port-Wine Stains, a Common Phenomenon that Affects Treatment Recommendations. *Dermatol Surg*. 2015;41(11):1246-1248.
32. Lee JW, Chung HY, Cerrati EW, O TM, Waner M. The Natural History of Soft Tissue Hypertrophy, Bony Hypertrophy, and Nodule Formation in Patients With Untreated Head and Neck Capillary Malformations. *Dermatol Surg*. 2015;41(11):1241-1245.
33. Ma G, Yu Z, Liu F, et al. Somatic GNAQ mutation in different structures of port-wine macrocheilia. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1109-1114.
34. Stephens MR, Putterman E, Yan AC, Castelo-Soccio L, Perman MJ. Acquired port-wine stains in six pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:93-97.
35. Rosenthal J, Sibbald C, Jen M, Deardorff MA, Treat J. A PIK3CA mutation in an acquired capillary malformation. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):246-247.
36. Tobe J, Shum D, Somers GR, Pope E, Mohammed JA. Port-Wine Stain-Like Presentation of a Tufted Angioma on the Face. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):e166-e167.
37. Bassi A, Piccini P, Filippeschi C, Oranges T, Giani T, Neri I, Cimaz R, Martino M. Inflammatory morphea presenting as a hemifacial acquired port-wine stain. *Arch Dis Child*. 2019 Mar;104(3):296.
38. Vázquez-López F, Coto-Segura P, Fueyo-Casado A, Pérez-Oliva N. Dermoscopy of port-wine stains. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):962.
39. Piccolo V, Russo T, Moscarella E, Brancaccio G, Alfano R, Argenziano G. Dermatoscopy of Vascular

Lesions. Dermatol Clin. 2018;36(4):389-395.

40. Paula E. North, Tara Sander-Vascular Tumors and Developmental Malformations Pathogenic Mechanisms and Molecular Diagnosis -Springer New York Heidelberg Dordrecht London © Springer Science+Business Media New York 2016.
41. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D et al.- *Pathologica. 2017 Mar;109(1):47-59.*
42. Stockman D.L.- *Diagnostic Pathology Vascular- Elsevier Press 2016.*
43. Boccara, Olivia; Ariche-Maman, Sonia; Hadj-Rabia,- *Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. Pediatric dermatology 2018 e378-e381 (6) 35.*
44. Dubois J, Garel L. *Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol. 1999 Dec;29(12):879-93.*
45. Craig M Johnson, Oscar M Navarro. *Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Pediatr Radiol. 2017;47:1196-1208.*
46. Hussein A, Malguria N. *Imaging of Vascular Malformations. Radiol Clin North Am. 2020;58(4):815-830.*
47. Latrive A, Teixeira LR, Gomes AS, Zzell DM. *Characterization of skin Port-Wine Stain and Hemangioma vascular lesions using Doppler OCT. Skin Res Technol. 2016;22(2):223-229.*
48. Thomson J, Greig A, Lloyd C, Morrison D, Flohr C. *PHACE syndrome misdiagnosed as a port-wine stain BMJ Case Rep. 2015: bcr2015209889corr1.*
49. Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. *Laser treatment of port-wine stains. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:27-33.*
50. van Raath MI, Chohan S, Wolkerstorfer A, et al. . *Port wine stain treatment outcomes have not improved over the past three decades. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 33(7):1369-1377.*
51. Cole PD, Sonabend ML, Levy ML,. *Laser treatment of pediatric vascular lesions. Semin Plast Surg. 2007;21(3):159-166.*
52. Updyke KM, Khachemoune A. *Port-Wine Stains: A Focused Review on Their Management. J Drugs Dermatol. 2017;16(11):1145-1151.*
53. Latkowski IT, Wysocki MS, Siewiera PI. *Own clinical experience in treatment of -wine stain with KTP 532 nm laser. Wiad Lek 2005;58(7-8):391-396.*
54. Valdebran M, Martin B, Kelly KM. *State-of-the-art lasers and light treatments for vascular lesions: from red faces to vascular malformations. Semin Cutan Med Surg. 2017;36(4):207-212.*
55. Huikeshoven M, Koster PH, de Borgie CA, Beek JF, van Gemert MJ, van der Horst CM. *Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. N Engl J Med. 2007;356(12):1235-1240.*
56. Passeron T, Salhi A, Mazer JM, et al. *Prognosis and response to laser treatment of early-onset hypertrophic port-wine stains (PWS). J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):64-68.*
57. Van Drooge AM, Beek JF, van der Veen JP et al. *Hypertrophy in port wine stain: prevalence and patient characteristic in a large patient cohort. J Am Acad Dermatol. 2012; 67(6):1214-1219*
58. Troilius AI, Wrangsjö B, Ljunggren B. *Patients with port-wine stains and their psychosocial reactions after photothermolytic treatment. Dermatol Surg. 2000 Mar;26(3):190-6.*
59. Hansen K, Kreiter CD, Rosenbaum M, Whitaker DC, Arpey CJ. *Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed dye laser therapy for patients with port wine stains. Dermatol Surg 2003;29:49-55.*
60. Tan OT. *Pulsed dye laser treatment of adult port-wine stains. In: Tan OT, ed. Management and treatment of benign cutaneous vascular lesions. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:83-99.*
61. Ashinoff R, Geronemus RG. *Flashlamp-pumped pulsed Dye laser for port wine stains in infancy: earlier versus later treatment. J Am Acad Dermatol. 1991; 24: 467-472.*

62. Sadeghini A, Moghaddas S, Tavakolpour S, Teimourpour A, Danespazhooh M, Mahmoudi H. Treatment of port wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 27 pediatric patients: A prospective study in the Iranian population. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(7-8):373-377.
63. Khandpur S, Sharma VK. Assessment of Efficacy of the 595-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Facial Port-Wine Stains in Indian Patients. *Dermatol Surg.* 2016;42(6):717-726.
64. Li D, Chen B, Zhang H, Yuan Y, Fan W, Ying Z. Retrospective study of the treatment of port-wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 261 Chinese patients [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Lasers Med Sci.*
65. Yu W, Ma G, Qiu Y. Why do portwine stains (PWS) on the lateral face respond better to pulse dye laser (PDL) than those located on the central face? *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(3):527-535.
66. Renfro L, Geronemus RG. Anatomical differences of port wine stains in response to treatment with the pulse dye laser. *Arch Dermatol* 1993;129(2): 182-188.
67. Choi B, Tan W, Jia W et al. The Role of Laser Speckle Imaging in Port-Wine Stain Research: Recent Advances and Opportunities. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016; 2016 (3)
68. Woo WK1, Jasim ZF, Handley JM. Evaluating the efficacy of treatment of resistant port-wine stains with variable-pulse 595-nm pulsed dye and 532-nm Nd:YAG lasers. *Dermatol Surg.* 2004 Feb;30(2 Pt 1):158-62.
69. Eubanks LE, McBurney EI. Videomicroscopy of port-wine stains: correlation of location and depth of lesion. *J Am Dermatol* 2001;44:948-51.
70. Nagore E, Requena C, Servila A, Coll J, Costa D, Botella-Estrada R et al. Thickness of healthy and affected skin of children with port wine stains: potential repercussions on response to pulsed dye laser treatment. *Dermatol Surg* 2004;30:1457-61.
71. Savas JA, Ledon JA, Franca K et al. Pulsed dye laser-resistant port-wine stains: mechanisms of resistance and implications for treatment. *Br J Dermatol* 2013; 168(5):941-953.
72. Valdebran M, Martin B, Kelly KM. State-of-the-art lasers and light treatments for vascular lesions: from red faces to vascular malformations. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(4):207-212.
73. Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):197-211.
74. Wang T, Chen D, Yang J, Ma G, Yu W, Lin X. Safety and efficacy of dual-wavelength laser (1064 + 595 nm) for treatment of non-treated port-wine stains. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2): 260-264.
75. Cheon, SJ; et al. Treatment of capillary malformation using topical timolol combined with 585-nm pulsed dye laser: a prospective, randomized, split-lesion study. *JEADV* 2017, 31, e307–e348.
76. Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)-A randomized controlled trial. *Lasers Surg Med.* 2017;49(1):104-109.
77. Musalem HM, Alshaiikh AA, Tuleimat LM, Alajlan S. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone. *Ann Saudi Med.* 2018;38(5):376-380.
78. Lipner SR. Topical Adjuncts to Pulsed Dye Laser for Treatment of Port Wine Stains: Review of the Literature. *Dermatol Surg.* 2018;44(6):796-802.
79. Marieke Oostvogels, Lorine B Meijer-Jorna, Allard C van der Wal, Charlene E U Oduber, Oren Lapid, Chantal M A M van der Horst. Hypertrophy in labial capillary malformations: clinical and pathological findings in 11 patients. 2014;72:351-4.
80. Sang Min Park, Yong Chan Bae, Jae Woo Lee, Hoon Soo Kim, In Sook Lee. Outcomes of Surgical Treatment of Vascular Anomalies on the Vermilion. *Arch Plast Surg.* 2016 Jan; 43(1): 19–25.
81. Dong-Han Lee, Jai-Kyong Pyon, Goo-Hyun Mun, Sa-Ik Bang, Kap Sung Oh, So Young Lim. Reconstruction of Head and Neck Capillary Malformations With Free Perforator Flaps for Aesthetic Purposes. *Arch Plast Surg.* 2016 Jan;77(1):13-6.

82. Gyu Bin Kang, Yong Chan Bae, Su Bong Nam, Seong Hwan Bae, Ji Yoon Sung. *The Usefulness of Surgical Treatment in Slow-Flow Vascular Malformation Patients. Arch Plast Surg.* 2017 Jul; 44(4): 301–307.
83. Jeong Woo Lee, Ho Yun Chung. *Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):197-211.
84. Aqsa Mazhar, Shazia Moosa, Alizeh Abbas, Yousuf Mallick, Lubna Samad. *A multi-disciplinary, multimodal approach for the management of vascular anomalies. Pak Med Sci* 2020;36(1):S14-S19.

LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI VENOSE

Francesco Stillo, Maurizio Taurino, Giuseppe Bianchini, Raul Mattassi, Laura Moneghini, Massimo Rollo, Antonio De Fiore, Federica Ruggiero

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

Le malformazioni venose (MV) sono anomalie congenite del sistema venoso centrale o periferico causate da errori evolutivi in diverse fasi dell'embriogenesi.

Istologicamente sono caratterizzate da ampi spazi vascolari, di tipo venoso. Le pareti possono essere sottili o spesse e fibrose, sempre rivestite da endotelio piatto monostratificato, privo di atipie ed attività mitotica. Le MV più frequentemente sono localizzate nei tessuti molli e nella cute dove i vasi appaiono ampi e delimitati spesso da una parete muscolare, talvolta ricca di fibre elastiche, ma sempre priva di lamina elastica interna. In quelle situate nel sistema nervoso centrale la parete può essere sottile o spessa ma comunque fibrosa, mentre quelle in sede intraossea hanno una parete sottile con rare fibre muscolari lisce. Gli endoteli sono immunoreattivi per i marcatori endoteliali CD31 e CD34, e negativi al WT-1 e al GLUT-1. (1-4)

CLASSIFICAZIONE

La classificazione ISSVA 2018 (Tab. 1) distingue le malformazioni venose comuni da forme più rare che prevedono un inquadramento e trattamento multidisciplinare con neurologi, neurochirurghi, ortopedici, dermatologi e radiologi.

Tab.1 Classificazione ISSVA 2018 delle Malformazioni Venose
Malformazioni venose comuni
Malformazioni venose cutaneo-mucose familiari
Sindrome di Bean
Malformazioni glomo-venose
Malformazioni cavernose cerebrali
Malformazioni vascolari intraossee familiari
Malformazioni venose verrucose
Altre forme

La Classificazione di Amburgo è molto utile nell'inquadramento delle malformazioni venose comuni, che vengono distinte in due gruppi radicalmente differenti per caratteristiche embriogenetiche, anatomo-funzionali e cliniche: le malformazioni delle vene principali (forme troncolari) e le malformazioni costituite da vene displasiche localizzate nei tessuti, a variabile distanza dagli assi venosi principali (forme extratroncolari). (4-8)

Forme troncolari

Si osservano più raramente. Sono costituite da alterazioni anatomo-funzionali degli 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).

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.

L'identificazione del sottotipo embriologico (troncolare o extratroncolare) di una malformazione venosa è importante per stabilire la strategia terapeutica.

EPIDEMIOLOGIA

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

EZIOLOGIA

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

Il recettore endoteliale TIE2/TEK per l'angiopoietina, il cui gene è localizzato sul cromosoma 9, è stato identificato come causa di forme muco-cutanee familiari di malformazioni venose. Una variante di malformazione venosa ereditaria, detta glomo-venosa, è legata ad anomalie del gene della glomulina, localizzato sul braccio corto del cromosoma 1.

Alcune malformazioni venose sono accompagnate dalla proliferazione perivascolare di cellule presenti normalmente nei glomi vascolari, simili alle cellule muscolari lisce, e vengono definite come malformazioni glomovenose o glomangiomi. (1,2)

Nella sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber, una delle malformazioni venose complesse più frequenti, la base molecolare non è completamente nota, tuttavia in molti casi è stata identificata una mutazione somatica del gene PIK3CA nelle cellule da cui si svilupperanno i vasi sanguigni o linfatici della zona coinvolta. Poiché questa alterazione non coinvolge le cellule germinali, la malattia non può essere trasmessa alla prole. Tuttavia, sono state descritte alcune famiglie con più membri affetti; è verosimile pertanto che le basi molecolari siano eterogenee. (10-12)

STORIA NATURALE

Nella maggior parte dei casi le malformazioni venose 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. È possibile osservare un'esacerbazione durante la pubertà o la gravidanza a causa dei cambiamenti ormonali estrogeno-dipendenti. (13-15)

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 craniofacciale, la regione pelvico-pudenda e toraco-addominale. Sono prevalenti le localizzazioni superficiali, cutanee e mucose, ma si osservano anche localizzazioni profonde, intramuscolari, intraossee o viscerali.

Le malformazioni venose possono essere associate ad altre malformazioni vascolari congenite: le malformazioni capillari ("macula vascolare") e linfatiche.

Sia le forme troncolari che le forme extra-troncolari possono determinare quadri clinici severi e gravi complicanze. (16-21)

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

In alcuni casi, soprattutto nelle localizzazioni agli arti, è possibile osservare quadri di angioosteopertrofia o di angioosteopotrofia 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. La sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber ne rappresenta un esempio significativo.

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

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 che aumenta di volume con il cambiamento posturale soprattutto nelle malformazioni cranio-facciali 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 FDP 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.

L’esame clinico è essenziale nella diagnosi delle malformazioni venose e deve includere una valutazione completa del distretto anatomico interessato e dell’intero sistema circolatorio.

È consigliabile ricercare sempre nelle malformazioni venose la coesistenza di altre malformazioni vascolari (capillari, linfatiche, artero-venose) per un inquadramento diagnostico completo.

QUESITO 1

È necessario uno screening coagulativo completo che includa il dosaggio del fibrinogeno e del D-dimero per valutare la presenza di una coagulopatia cronica nelle malformazioni venose?

La seguente raccomandazione è stata importata dalle precedenti linee guida SISAV del 2015. Dalla revisione della recente letteratura non sono emerse evidenze che apportino variazioni nelle precedenti raccomandazioni.

RACCOMANDAZIONI

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

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull’esperienza del panel)

DIAGNOSI

QUESITO 1

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune, l’EcocolorDoppler rappresenta l’esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?

ECOCOLORDOPPLER

L' EcocolorDoppler fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione. (22-26)

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.

È auspicabile che l'esame EcocolorDoppler sia eseguito da un operatore esperto per ottenere informazioni diagnostiche affidabili.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1, sono stati individuati un consensus statement e due revisioni narrative della letteratura (22,23,24) che consideravano l'imaging ad ultrasuoni come metodica di primo livello nell'iter diagnostico: *Heit 2017, Fowell 2017, Wang 2017*.

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro. Gli esperti concordano nell'indicare l'EcocolorDoppler come esame strumentale di primo livello per le malformazioni venose, in quanto consente una valutazione iniziale, rapida e non invasiva, delle principali caratteristiche della malformazione venosa: estensione, emodinamica e morfologia. L'indagine è del tutto esente da rischi. L'impatto sul paziente è minimo, trattandosi di un accertamento non invasivo. La fattibilità è buona nell'intero contesto nazionale ma, essendo un esame operatore-dipendente, dovrebbe essere eseguito da personale esperto in materia.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target. Bias: il campione esaminato nei vari studi è sempre esiguo, data la rarità della patologia. Inoltre, non ci sono studi che confrontino in maniera statisticamente significativa l'ecocolor Doppler con altre metodiche di diagnostiche di primo livello.

RACCOMANDAZIONI

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione venosa comune è indicato eseguire l'Ecocolor Doppler, come esame di primo livello, al fine di valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4)

QUESITO 2

In pazienti con ecocolordoppler suggestivo di malformazione venosa comune, quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei ad eseguire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione?

RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica consente di confermare la tipologia di una malformazione venosa, di valutare l'estensione, i rapporti anatomici e l'infiltrazione dei tessuti nelle forme extratrancolari, di evidenziare i circoli venosi di drenaggio. (27-33)

I vasi venosi displasici si presentano tipicamente come aree lacunari iso-ipointense nelle 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 endoluminali appaiono come aree focali ipointense.

La metodica con mezzo di contrasto fornisce anche informazioni emodinamiche sulla velocità di flusso all'interno della malformazione.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, sono stati analizzati un consensus statement e due revisioni narrative (22,23,24): *Heit 2017, Fowell 2017, Wang 2017*.

Gli studi concordano sull'esecuzione di una RM con mezzo di contrasto come esame strumentale di secondo livello, dopo l'EcocolorDoppler. Tale indagine permette di completare la valutazione diagnostica della malformazione venosa in termini di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni, vascolarizzazione. L'esame non comporta rischi significativi ed ha un impatto accettabile sui pazienti, considerando la necessità dell'esecuzione ai fini dell'intervento. È facilmente attuabile sull'intero territorio nazionale, ma l'interpretazione delle immagini dovrebbe essere eseguita da radiologi esperti in materia.

Gli studi sono altamente rilevanti per la popolazione target. Le conclusioni sono coerenti. Bias: non ci sono studi recenti che hanno come obiettivo quello di dimostrare in maniera statisticamente significativa la superiorità diagnostica di una metodica.

RACCOMANDAZIONI

In pazienti con EcocolorDoppler suggestivo di malformazione venosa, è indicato eseguire la RM con contrasto, come esame di secondo livello, per una completa valutazione preoperatoria.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4)

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

La tomografia computerizzata (TC) 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. (34-37)

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.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati a valutare l'evidenza scientifica del ruolo della TC nella diagnostica delle malformazioni venose.

RACCOMANDAZIONI

La TC con mezzo di contrasto può essere utile in alcuni casi: nelle malformazioni venose extratrancolari per studiare l'interessamento scheletrico, nelle malformazioni venose troncolari per una valutazione anatomica preoperatoria, nelle malformazioni venose cranio-facciali per la ricerca di comunicazioni extra-intracraniche.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

FLEBOGRAFIA

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

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 di tipo congenito da malfunzionamento valvolare, legato ad anomalia delle cuspidi, asimmetria valvolare, ipoplasia o aplasia delle stesse (38). La flebografia per puntura diretta permette di valutare il decorso dei tronchi venosi embrionari o le vene di scarico delle malformazioni venose extratroniculari e va eseguita in fase diagnostica intraoperatoria prima del trattamento chirurgico o di scleroembolizzazione. (5-7)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati a valutare l'evidenza scientifica del ruolo della flebografia nella diagnostica preoperatoria delle malformazioni venose.

RACCOMANDAZIONI

La flebografia va riservata allo studio preoperatorio di malformazioni venose complesse o al monitoraggio intra-operatorio dei trattamenti di scleroembolizzazione. L'arteriografia non è di alcuna utilità e va pertanto evitata.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

QUESITO 3

In pazienti con diagnosi alla RM di malformazione venosa faringo-laringea e laterocervicale è opportuno eseguire una laringoscopia preoperatoria per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione?

LARINGOSCOPIA

Nei casi di malformazioni venose cervicali con impegno faringo-laringeo e interessamento delle vie aeree superiori, diagnosticato mediante RM, una laringoscopia preoperatoria consente di valutare i rischi dell'intubazione e dell'edema post-scleroembolizzazione. (39-41)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 3, sono stati analizzati un consensus statement e una revisione sistematica (22,39) sul trattamento delle malformazioni venose cefaliche: *Heit 2017, De Maria 2020*.

Gli studi concordano che la laringoscopia sia vantaggiosa in quanto consente un'adeguata valutazione dei rischi operatori correlati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione e permette di stabilire l'eventuale indicazione a una tracheostomia preventiva. I rischi dell'esame sono limitati a disturbi laringei transitori.

La fattibilità è buona su tutto il territorio nazionale. L'impatto sul paziente è elevato, sul piano emotivo, nel caso in cui la laringoscopia indirizzi verso una tracheostomia.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche, è risultata accettabile. L'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias.

RACCOMANDAZIONI

In pazienti con malformazione venosa faringo-laringea e laterocervicale, è consigliabile eseguire una laringoscopia preoperatoria per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+)

TRATTAMENTO

QUESITO 4

Sono opportuni trattamenti conservativi, in associazione o sostituzione del trattamento invasivo, per migliorare la qualità della vita di pazienti con diagnosi di malformazione venosa comune?

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 per migliorare la sintomatologia correlata all'ipertensione venosa periferica. (42)

FISIOTERAPIA

Trattamenti fisioterapici possono essere di ausilio in casi selezionati. (43) 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).

TERAPIA FARMACOLOGICA

Alcuni studi suggeriscono l'utilità del sirolimus in casi selezionati di particolare gravità (44) ma le evidenze scientifiche su questa terapia sono ancora insufficienti.

Il trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM) 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.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 4 sono stati analizzati due review sistematiche, una review narrativa della letteratura e uno studio di coorte retrospettivo (18,23,42,45): *Langbroek 2018, Pozzi 2016, Fowell 2017, Wieck 2017*.

Tutti gli studi indicano l'utilità di trattamenti conservativi come l'elastocompressione e la terapia farmacologica con EBPM in pazienti con malformazione venosa comune complicata e localizzata. Tali trattamenti permettono di ridurre l'incidenza di complicanze quali trombosi o lesioni ulcerative senza indurre eventi avversi. Si tratta di terapie accettabili per i pazienti, pur essendo necessariamente croniche, in quanto

migliorano la qualità della vita. La fattibilità è buona, trattandosi di terapie facilmente accessibili e a basso costo.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per revisione sistematica e studi di coorte, è risultata buona. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti. Bias: eterogeneità della popolazione in esame e della patologia; campione esiguo.

RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti con malformazioni venose è indicato associare opportuni trattamenti conservativi, come la terapia medica e l'elastocompressione, soprattutto in presenza di complicanze.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+)

QUESITO 5

Nelle malformazioni venose con sintomatologia invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe è indicato un trattamento invasivo per migliorare la qualità della vita e l'emodinamica della malformazione?

TRATTAMENTO INVASIVO

Il trattamento invasivo di una malformazione venosa è comunemente eseguito in presenza di sintomi o complicanze di grado severo: emorragie, insufficienza venosa cronica, dolore invalidante, deficit funzionali, deformità estetiche, sindrome osteo-angiodistrofica, compromissione di organi vitali, tromboembolie.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 5 sono stati analizzati una revisione sistematica e metanalisi, uno studio di coorte retrospettivo e una revisione narrativa (23,45,46): *Fowell 2017, Wieck 2017, Horbach 2016*.

Tutti gli studi indicano la necessità di eseguire un trattamento invasivo in caso di clinica invalidante per il paziente, alterazioni emodinamiche o complicanze severe correlate alla malformazione.

Tali trattamenti permettono di migliorare in misura significativa la qualità di vita dei pazienti, pur essendo gravati dal rischio di possibili complicanze quali necrosi cutanea, tromboembolia polmonare, neurotossicità, mancata eradicazione della malformazione, cicatrici cutanee inestetiche.

Si tratta di terapie accettabili per i pazienti, considerando i notevoli benefici estetici e funzionali. In quanto a fattibilità, tali interventi sono altamente specialistici per cui possono essere attuati soltanto in centri di provata esperienza nel campo delle malformazioni vascolari.

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica e studio di coorte, risultando buona per la prima e accettabile per il secondo. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti. Bias: eterogeneità del campione e assenza di una valutazione standardizzata del miglioramento della qualità della vita.

RACCOMANDAZIONI

Il trattamento invasivo è indicato in tutte le malformazioni venose con sintomatologia invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe, per migliorare la qualità della vita del paziente e l'emodinamica della malformazione stessa.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I++)

QUESITO 6

Nelle malformazioni venose, qual è l'efficacia della scleroembolizzazione come trattamento principale, in confronto alla chirurgia?

SCLEROEMBOLIZZAZIONE

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

Viene abitualmente praticata sia in alternativa che in combinazione con la chirurgia. (47-64)

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 percutanea consente di effettuare una diagnostica intraoperatoria della malformazione venosa e le vie di scarico nelle vene del circolo profondo in particolare nelle malformazioni venose cranio-facciali e pelviche. Risulta indispensabile inoltre,

nel monitorare la diffusione dell'agente sclerosante, opportunamente miscelato a un mezzo di contrasto, all'interno della malformazione.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 6 sono state analizzate quattro review sistematiche della letteratura (39,46,64,66) che indicano l'efficacia della scleroembolizzazione con diversi agenti, senza definire nettamente la superiorità di uno di questi, sia come pretrattamento che come trattamento elettivo: *Horbach 2016, De Maria 2020, Asdahl 2018, Horbach 2016*.

Tutti gli studi dimostrano che la scleroembolizzazione ha il vantaggio di ridurre le dimensioni delle malformazioni venose con minor sanguinamento e minore impatto estetico rispetto alla chirurgia, inducendo un significativo miglioramento della sintomatologia clinica e dell'emodinamica. Tali benefici sono superiori ai rischi di complicanze locali e sistemiche tra cui la necrosi cutanea, la tromboembolia polmonare e la neurotossicità.

L'impatto sui pazienti è accettabile, pur considerando che spesso sono necessari interventi reiterati nel tempo e che in fase post-operatoria immediata si manifestano disturbi locali transitori (edema e dolore, trattabili con cortisone e analgesici). La fattibilità dell'intervento è limitata ai centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per revisione sistematica, è risultata di livello buono. Le conclusioni degli studi sono coerenti, senza conflitti. La rilevanza per la popolazione target è assoluta e non si evidenziano bias.

RACCOMANDAZIONI

Nel trattamento invasivo delle malformazioni venose, la scleroembolizzazione è indicata sia come pretrattamento che come trattamento elettivo.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I++).

QUESITO 7

Nella scleroembolizzazione delle malformazioni venose, quale dosaggio di etanolo deve essere utilizzato per minimizzare i rischi?

AGENTI SCLEROSANTI

L'etanolo è l'agente sclerosante più diffusamente utilizzato nella scleroembolizzazione delle malformazioni venose, essendo comunemente considerato il più potente ed efficace. Nell'esperienza clinica esso consente di ottenere risultati migliori rispetto agli altri agenti sclerosanti ma, se non adeguatamente impiegato da personale esperto, è gravato da un elevato tasso di morbilità. Le complicanze possono essere locali e sistemiche: 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. Essendo l'iniezione di etanolo molto dolorosa, è necessaria un'anestesia loco-regionale o generale.

Il polidocanolo (1-3%), il sodiotetradecilsolfato (0,2-3%) e la bleomicina sono agenti sclerosanti alternativi nel trattamento delle malformazioni venose, utilizzati soprattutto per la loro bassa morbilità. Vengono somministrati prevalentemente in forma di schiuma. 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. (68-80)

Recentemente nelle malformazioni venose pediatriche è stato introdotto l'uso del Glubran-2, un collante sintetico biodegradabile a base cianoacrilica, modificato per aggiunta di un monomero sintetizzato dal produttore GEM. Tale procedura viene usata in fase prechirurgica in pazienti affetti da malformazioni localizzate, per ridurre il massivo sanguinamento correlato alla procedura chirurgica. (82)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 7 sono stati analizzati un consensus document due review sistematiche della letteratura (5,46,64): *Lee 2015, Horbach 2016, Asdahl 2018*.

Tali studi concordano sull' utilizzo di una dose massimale di 1-2 ml/kg di etanolo per minimizzare i rischi correlati al trattamento. Tale dosaggio consente di trattare anche malformazioni di maggiori dimensioni ottenendo risultati soddisfacenti e riducendo significativamente il rischio di eventi avversi. La dose consigliata riduce l'impatto sui pazienti in termini di edema post-operatorio e complicanze. La valutazione del dosaggio è prerogativa dei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per revisione sistematica, è risultata buona. Le conclusioni degli studi sono coerenti tra loro. Si riconosce la rilevanza per la popolazione target e non si rilevano bias di pubblicazione.

RACCOMANDAZIONI

Nella scleroembolizzazione delle malformazioni venose si raccomanda di non superare la dose di 1-2 ml/kg di etanolo, al fine di minimizzare i rischi di complicanze correlate al trattamento.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I++)

QUESITO 8

Nelle malformazioni venose focali o con vene embrionarie, trova indicazione un trattamento chirurgico ablativo?

CHIRURGIA VENOSA ABLATIVA

L'exeresi chirurgica, sia come procedura isolata che combinata con la scleroembolizzazione, costituisce il trattamento più efficace delle malformazioni venose extra-troncolari in tutti i casi in cui è possibile garantire un'asportazione radicale della lesione.

L'indicazione principale è rappresentata dalle malformazioni venose focali e circoscritte, sia nelle localizzazioni superficiali cutaneo-mucose che nelle localizzazioni profonde coinvolgenti un singolo ventre muscolare o nelle forme intra-articolari, 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. (82-86)

L'asportazione chirurgica è comunemente riconosciuta come il *gold standard* nel trattamento delle malformazioni venose troncolari con persistenza di vene embrionarie, come la vena marginale. In questi casi si esegue la deconnessione della vena marginale dal circolo venoso profondo la cui anatomia appare spesso variabile e pertanto deve essere opportunamente documentata da una diagnostica accurata. Segue poi l'asportazione plurisegmentaria mediante microincisioni cutanee multiple lungo il decorso della vena anomala. Lo stripping è talvolta attuabile, ma è gravato da un rischio emorragico discreto, che può essere ridotto previo mappaggio corretto delle vene collaterali della vena marginale.

La rimozione delle vene embrionarie dovrebbe essere eseguita il più precocemente possibile, anche in età pediatrica, al fine di prevenire lo sviluppo di una sindrome osteo-angiodistrofica. Si considera controindicata l'exeresi dei tronchi embrionari nei casi in cui coesistono atresie del circolo venoso profondo. (87-90)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 8 sono state analizzate una review sistematica e una review narrativa della letteratura (18,23): *Pozzi 2016, Fowell 2017*.

Gli studi esaminati concordano sull'indicazione alla chirurgia nelle malformazioni venose focali, soprattutto in presenza di trombosi, e nelle malformazioni venose con persistenza di tronchi embrionari come la vena marginale. Nelle lesioni focali la chirurgia offre il vantaggio di un'asportazione radicale e definitiva. In presenza di vene embrionarie la chirurgia ablativa consente di abolire il reflusso e l'ipertensione venosa, prevenendo lo sviluppo di una sindrome osteo-angiodistrofica. Si evidenzia la necessità di una deconnessione dal circolo venoso profondo.

Se l'indicazione è appropriata, la chirurgia ablativa non determina danni al paziente. In tal senso è riconosciuta la fondamentale importanza di escludere in fase preoperatoria un'eventuale atresia dell'asse venoso profondo. Trattandosi di interventi di alta specializzazione, essi sono praticabili esclusivamente in centri dedicati.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per revisione sistematica, è risultata buona. Gli studi sono coerenti nelle conclusioni, rilevanti per la popolazione target. Bias: il campione esaminato nei vari studi è sempre esiguo, data la rarità della patologia e l'eterogeneità dei trattamenti.

RACCOMANDAZIONI

Nelle malformazioni venose focali, specialmente se trombizzate, e nelle malformazioni con persistenza di vene embrionarie, la chirurgia ablativa è particolarmente indicata. Si raccomanda di escludere con gli esami strumentali un'eventuale atresia del circolo venoso profondo, che controindica la chirurgia ablativa dei tronchi embrionari.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+)

CHIRURGIA VENOSA RICOSTRUTTIVA

La chirurgia ricostruttiva trova indicazione in alcune forme di malformazioni venose troncolari. (5,91,92)

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'endorrafia trovano indicazione negli aneurismi congeniti delle vene profonde (come la poplitea o la femorale superficiale) per prevenire possibili complicanze tromboemboliche.

La correzione del reflusso assiale venoso profondo può avvalersi di diverse metodiche:

La valvuloplastica interna è possibile in presenza di cuspidi malfunzionanti mentre in caso di ipoplasia o aplasia sono effettuabili interventi quali innesto valvolato, trasposizione femorale o neovalvola.

Interventi di valvuloplastica esterna o banding venoso non hanno portato a risultati soddisfacenti, l'impianto di protesi valvolate è ancora in fase sperimentale. (89,90)

L'angioplastica percutanea transluminale, solitamente completata dall'impianto di uno stent endovascolare, si è dimostrata efficace nel trattamento delle ostruzioni congenite delle vene profonde (a livello iliaco-femorale).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati a valutare l'evidenza scientifica del ruolo della chirurgia venosa ricostruttiva nelle malformazioni venose troncolari.

RACCOMANDAZIONI

Diverse metodiche di chirurgia ricostruttiva possono trovare indicazione nelle anomalie dei tronchi venosi: resezione di setti congeniti, innesto o trasposizione venosa, aneurismorrafia, valvuloplastica, angioplastica e stenting venoso.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

LASERCHIRURGIA

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. (92-95)

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 o transmucosa nelle forme superficiali (specialmente del cavo orale)
- ✓ interstiziale nelle forme sottocutanee
- ✓ 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 di laser a diodi. La potenza massima utilizzata è variabile da 10 a 15 W in base al calibro del vaso incannulato.

Recentemente sono stati proposti anche la crioterapia e l'ablazione con radiofrequenza per il trattamento di casi selezionati. (96-98)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Attualmente non vi sono studi adeguati a valutare l'evidenza scientifica del ruolo della laserterapia nel trattamento delle malformazioni venose.

RACCOMANDAZIONI

La laserterapia può essere un'alternativa alla scleroembolizzazione o alla chirurgia in casi selezionati di malformazioni venose, in particolare per via transmucosa nelle localizzazioni all'interno del cavo orale.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

QUESITO 9

In pazienti con malformazione venosa cranio-facciale estesa, è consigliabile eseguire interventi di chirurgia plastica ricostruttiva per garantire il miglior risultato estetico-funzionale?

CHIRURGIA PLASTICA CRANIO-FACCIALE

La chirurgia delle malformazioni vascolari del distretto cranio-facciale ha come primo obiettivo la massima radicalità. Tuttavia, si impone anche la necessità di ricercare un risultato il più possibile estetico, conservando la simmetria del volto e ottenendo cicatrici poco vistose.

Per questo motivo la chirurgia plastica ricostruttiva trova largo impiego nelle malformazioni venose cefaliche, soprattutto dopo interventi demolitivi molto estesi. (99-102)

Innanzitutto, si eseguono preferibilmente accessi dal cavo orale oppure si utilizzano gli accessi della chirurgia estetica come quelli per il lifting o per la blefaroplastica.

La fase ricostruttiva viene generalmente attuata realizzando lembi fascio-cutanei che consentono di rimodellare le linee naturali del viso. Se necessario, si ricorre all'impianto di espansori cutanei in una fase di preparazione all'intervento definitivo.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 9 sono state analizzate due revisioni sistematiche (22,39) sul trattamento delle malformazioni venose cefaliche: *Heit 2017, De Maria 2020*.

Gli studi analizzati concludono che la chirurgia ricostruttiva migliora significativamente i risultati estetico-funzionali nei pazienti sottoposti a exeresi chirurgica di malformazioni venose cranio-facciali con estese demolizioni tissutali. Non sono segnalati rischi significativi nel decorso post-operatorio. L'impatto sui pazienti è favorevole con un tangibile miglioramento della qualità di vita. La procedura è accessibile in tutti i centri competenti.

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche, da cui è risultata accettabile per entrambi i lavori. Vi è piena coerenza tra le conclusioni degli studi, che sono oggettivamente rilevanti per la popolazione target. Bias: la maggior parte degli studi non si incentrano sulla valutazione statisticamente significativa del miglioramento della qualità della vita.

RACCOMANDAZIONI

Nelle malformazioni venose cranio-facciali estese è indicato eseguire interventi di chirurgia ricostruttiva per garantire il miglior risultato estetico-funzionale.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+)

BIBLIOGRAFIA

1. North PE, Sander T. Vascular Tumors and Developmental Malformations. Pathogenic Mechanisms and Molecular Diagnosis. *Anticancer Res.* 2016;36(6):3225.
2. Stockman DL. *Diagnostic Pathology Vascular.* Elsevier Press 2016.
3. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D, et al. Head and neck vascular anomalies. A multidisciplinary approach and diagnostic criteria. *Pathologica.* 2017;109(1):47-59.
4. McCuaig CC. Update on classification and diagnosis of vascular malformations. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(4):448-454. doi:10.1097/MOP.0000000000000518
5. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrows P, Gloviczki P, Huang, Y, Laredo J, Loose DA, Markovic J, Mattassi R, Parsi K, Rabe E, Rosenblatt M, Shortell C, Stillo F, Vaghi M, Villavicencio L, Zamboni P. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol.* 2015;34(2):97-149.
6. Stillo F, Baraldini V, Dalmonte P, El Hachem M, Mattassi R, Vercellio G, Amato B, Bellini C, Bergui M, Bianchini G, Diociaiuti A, Campisi C, Gandolfo C, Gelmetti C, Moneghini L, Monti L, Magri C, Neri I, Paoloantonio G, Patrizi A, Rollo M, Santecchia L, Vaghi M, Vercellino N. Vascular Anomalies Guidelines by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *Int Angiol.* 2015;34(2 Suppl 1):1-45
7. Ebner H, Stillo F, Lanza G, Mangialardi N, Agus GB, Apperti M, Bernardini E, Bernardini M, Bernardo B, Bianchini G, Bisacci R, Camparini S, Chiulli N, Corda D, Crespi A, De Fiores A, Di Mitri R, Dorigo W, Ebner JA, Emanuelli G, Ferrara F, Genovese G, Giacomelli E, Giannasio B, Gossetti B, Guerra M, Mattaliano V, Musiani A, Pieroni O, Piccioli R, Pisacreta M, Pratesi C, Ronchey S, Quarto G, Sellitti A, Spinelli GM, Strati E, Tori A, Viani M, Zolesio P. [Linee guida flebo-linfologiche SIF-SICVE 2016 della Società Italiana di Flebologia e della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare]. *Minerva Cardioangiol.* 2016;64(4 Suppl 2):1-80.
8. Lee BB, Laredo J, Lee TS, Huh S, Neville R. Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebology.* 2007;22(6):249-252. doi:10.1258/026835507782655236
9. Tasnádi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. *Semin Vasc Surg.* 1993;6(4):200-203.
10. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol.* 2001;20(5-6):327-335. doi:10.1016/s0945-053x(01)00150-0
11. Chu M, Li T, Shen B, et al. Angiopoietin receptor Tie2 is required for vein specification and maintenance via regulating COUP-TFII. *Elife.* 2016;5:e21032. Published 2016 Dec 22. doi:10.7554/eLife.21032
12. Du Z, Zheng J, Zhang Z, Wang Y. Review of the endothelial pathogenic mechanism of TIE2-related venous malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(5):740-748. doi:10.1016/j.jvsv.2017.05.001
13. Hammer S, Zeman F, Fellner C, Wohlgemuth WA, Uller W. Venous Malformations: Phleboliths Correlate With the Presence of Arteriovenous Microshunts. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(6):1390-1396. doi:10.2214/AJR.18.19703
14. Harvey JA, Nguyen H, Anderson KR, et al. Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):899-903. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.1245
15. Hu L, Chen H, Yang X, et al. Risk factors associated with pain in patients with venous malformations of the extremities. *Vasc Med.* 2019;24(1):56-62. doi:10.1177/1358863X18802007
16. Mattassi R, Vaghi M. Vascular bone syndrome--angio-osteodystrophy: current concepts. *Phlebology.* 2007;22(6):287-290. doi:10.1258/026835507782655263
17. Sadick M, Wohlgemuth WA, Huelse R, et al. Interdisciplinary Management of Head and Neck Vascular Anomalies: Clinical Presentation, Diagnostic Findings and Minimalinvasive Therapies. *Eur J Radiol Open.* 2017;4:63-68. Published 2017 May 14. doi:10.1016/j.ejro.2017.05.001
18. Pozzi A, El Lakis MA, Chamieh J, Carbonell BB, Villa F. The Typical Presentation Spectrum of Deep Vein Thrombosis Associated with Inferior Vena Cava Malformations. *Thrombosis.* 2016;2016:4965458. doi:10.1155/2016/4965458

19. Marvin EK, Schoch JJ, Nguyen H, et al. Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1277-1282. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.018
20. Nesgaard JM, Stimec BV, Bakka AO, Edwin B, Ignjatovic D; RCC study group. Navigating the mesentery: part II. Vascular abnormalities and a review of the literature. *Colorectal Dis.* 2017;19(7):656-666. doi:10.1111/codi.13592
21. Hung JW, Leung MW, Liu CS, et al. Venous Malformation and Localized Intravascular Coagulopathy in Children. *Eur J Pediatr Surg.* 2017;27(2):181-184. doi:10.1055/s-0036-1582241
22. Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(6):611-617. doi:10.1136/neurintsurg-2015-012255
23. Fowell C, Vereza Linares C, Jones R, Nishikawa H, Monaghan A. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(1):3-9. doi:10.1016/j.bjoms.2016.10.023
24. Wang SK, Drucker NA, Gupta AK, Marshalleck FE, Dalsing MC. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(4):587-595. doi:10.1016/j.jvsv.2016.10.084
25. Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, et al. Radiological Aspect of Klippel-Trénaunay Syndrome: A Case Series With Review of Literature. *Curr Med Sci.* 2018;38(5):925-931. doi:10.1007/s11596-018-1964-4
26. Teusch VI, Piehler AP, Uller W, et al. Value of different ultrasound elastography techniques in patients with venous malformations prior to and after sclerotherapy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;66(4):347-355. doi:10.3233/CH-179106
27. Akita H, Yamada Y, Ito Y, et al. Retroperitoneal low-flow vascular malformations: characteristic MRI findings correlated with histopathological findings. *Abdom Imaging.* 2015;40(6):1713-1720. doi:10.1007/s00261-014-0319-2
28. Brill R, Brill E, Uller W, et al. Rectosigmoidal manifestations of venous malformations: MR imaging findings and interdisciplinary therapeutic modalities [published correction appears in *Sci Rep.* 2020 Feb 7;10(1):2458]. *Sci Rep.* 2019;9(1):19916. Published 2019 Dec 27. doi:10.1038/s41598-019-56217-0
29. Dokania V, Patil D, Agarwal K, Thakur P, Prajapati P. Kimura's Disease without Peripheral Eosinophilia: An Unusual and Challenging Case Simulating Venous Malformation on Imaging Studies-Case Report and Review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):ME01-ME04. doi:10.7860/JCDR/2017/28603.10063
30. Higgins LJ, Koshy J, Mitchell SE, et al. Time-resolved contrast-enhanced MRA (TWIST) with gadofosveset trisodium in the classification of soft-tissue vascular anomalies in the head and neck in children following updated 2014 ISSVA classification: first report on systematic evaluation of MRI and TWIST in a cohort of 47 children. *Clin Radiol.* 2016;71(1):32-39. doi:10.1016/j.crad.2015.09.006
31. O'Mara DM, DiCamillo PA, Gilson WD, et al. MR-guided percutaneous sclerotherapy of low-flow vascular malformations: Clinical experience using a 1.5 tesla MR system. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(4):1154-1162. doi:10.1002/jmri.25502
32. Lee JY, Suh DC. Visualization of Soft Tissue Venous Malformations of Head and Neck with 4D Flow Magnetic Resonance Imaging. *Neurointervention.* 2017;12(2):110-115. doi:10.5469/neuroint.2017.12.2.110
33. Koo KS, Dowd CF, Mathes EF, et al. MRI phenotypes of localized intravascular coagulopathy in venous malformations. *Pediatr Radiol.* 2015;45(11):1690-1695. doi:10.1007/s00247-015-3389-6
34. Abdel Razek AAK. Imaging Findings of Klippel-Trenaunay Syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 2019;43(5):786-792. doi:10.1097/RCT.0000000000000895
35. Agarwal K, Umarji HR, Kadam S, Agrawal N. The clinico-radiological spectrum of masseteric venous malformation: Case report. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016;6(Suppl 1):S58-S61. doi:10.1016/j.jobcr.2015.09.003
36. Hammer MM, Miller WT Jr. Thoracic Manifestations of Klippel-Trenaunay Syndrome. *J Thorac Imaging.* 2017;32(3):W5-W6. doi:10.1097/RTI.0000000000000260
37. Yamamuro H, Ichikawa T, Hashimoto J, et al. Congenital anomalies of the left brachiocephalic vein detected in adults on computed tomography. *Jpn J Radiol.* 2017;35(10):597-605. doi:10.1007/s11604-017-0673-4

38. Maleti O, Lugli M, Perrin M. After superficial ablation for superficial reflux associated with primary deep axial reflux, can variable outcomes be caused by deep venous valve anomalies? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:229-236
39. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurointervention*. 2020;15(1):4-17. doi:10.5469/neuroint.2019.00213
40. Amato MV, Patel NA, Hu S, Pantelides H. Sporadic Multifocal Venous Malformations of the Head and Neck. *Case Rep Otolaryngol*. 2015;2015:508149. doi:10.1155/2015/508149
41. Oomen KP, Paramasivam S, Waner M, et al. Endoscopic transmucosal direct puncture sclerotherapy for management of airway vascular malformations. *Laryngoscope*. 2016;126(1):205-211. doi:10.1002/lary.25284
42. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology*. 2018;33(1):5-13. doi:10.1177/0268355516684694
43. Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, Furukawa H, Sasaki S. Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(6):246-255. doi:10.1089/wound.2018.0835
44. Salloum R, Fox CE, Alvarez-Allende CR, et al. Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(11):1911-1914. doi:10.1002/pbc.26049
45. Wieck MM, Nowicki D, Schall KA, Zeinati C, Howell LK, Anselmo DM. Management of pediatric intramuscular venous malformations. *J Pediatr Surg*. 2017;52(4):598-601. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.08.019
46. Horbach SE, Rigter IM, Smitt JH, Reekers JA, Spuls PI, van der Horst CM. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):244-256. doi:10.1097/PRS.0000000000001924
47. Ahmad S. Efficacy of Percutaneous Sclerotherapy in Low Flow Venous Malformations - A Single Center Series. *Neurointervention*. 2019;14(1):53-60. doi:10.5469/neuroint.2019.00024
48. Ali S, Weiss CR, Sinha A, Eng J, Mitchell SE. The treatment of venous malformations with percutaneous sclerotherapy at a single academic medical center. *Phlebology*. 2016;31(9):603-609. doi:10.1177/0268355516633380
49. Aronniemi J, Castrén E, Lappalainen K, et al. Sclerotherapy complications of peripheral venous malformations. *Phlebology*. 2016;31(10):712-722. doi:10.1177/0268355515613740
50. Bianchini G, Camilli D, Furgiuele S. Intramuscular Venous Malformations of the Upper and Lower Limbs: Indications and Outcomes of Sclerotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(10):1505-1512. doi:10.1007/s00270-018-1997-x
51. Brill R, Deistung A, Gussew A, et al. Safety and effectiveness of percutaneous sclerotherapy for venous disorders of the labia majora in patients with vascular malformations [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;S2213-333X(20)30089-5. doi:10.1016/j.jvsv.2020.01.008
52. Calandriello L, Grimaldi G, Petrone G, et al. Cavernous venous malformation (cavernous hemangioma) of the orbit: Current concepts and a review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(4):393-403. doi:10.1016/j.survophthal.2017.01.004
53. Clemens RK, Baumann F, Husmann M, et al. Percutaneous sclerotherapy for spongiform venous malformations - analysis of patient-evaluated outcome and satisfaction. *Vasa*. 2017;46(6):477-483. doi:10.1024/0301-1526/a000650
54. Guevara CJ, Gonzalez-Araiza G, Kim SK, Sheybani E, Darcy MD. Sclerotherapy of Diffuse and Infiltrative Venous Malformations of the Hand and Distal Forearm. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(5):705-710. doi:10.1007/s00270-015-1277-y
55. Park HS, Do YS, Park KB, et al. Clinical outcome and predictors of treatment response in foam sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy of venous malformations. *Eur Radiol*. 2016;26(5):1301-1310. doi:10.1007/s00330-015-3931-9
56. Partovi S, Lu Z, Vidal L, et al. Real-time MRI-guided percutaneous sclerotherapy treatment of venous low-flow malformations in the head and neck. *Phlebology*. 2018;33(5):344-352. doi:10.1177/0268355517710110

57. Nassiri N, Huntress LA, Simon M, Murphy S. An institution-wide algorithm for direct-stick embolization of peripheral venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(3):351-357. doi:10.1016/j.jvsv.2017.12.011
58. Markovic JN, Nag U, Shortell CK. Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;S2213-333X(20)30113-X. doi:10.1016/j.jvsv.2019.11.023
59. Khaitovich B, Kalderon E, Komisar O, Eifer M, Raskin D, Rimon U. Venous Malformations Sclerotherapy: Outcomes, Patient Satisfaction and Predictors of Treatment Success. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(12):1695-1701. doi:10.1007/s00270-019-02338-y
60. Stillo F, Ruggiero F, De Fiores A, Compagna R, Amato B. Hybrid treatment of fibroadipose vascular anomaly: A case report. *Open Medicine* 2020; 15: 890–897
61. Marrocco-Trischitta MM, Nicodemi EM, Stillo F. Sclerotherapy for venous malformations of the glans penis. *Urology.* 2001;57(2):310-313. doi:10.1016/s0090-4295(00)00915-8
62. Marrocco-Trischitta MM, Nicodemi EM, Nater C, Stillo F. Management of congenital venous malformations of the vulva. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 1):789-793.
63. Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Matignon de Pontouraude CM, Rothová A, van der Horst CM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(3):295-304. doi:10.1016/j.bjps.2015.10.045
64. Asdahl KR, Hedelund L, Keller J, Baad-Hansen T, Damsgaard T. Outcome Measures After Sclerotherapy of Venous Malformations: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(8):1141-1151. doi:10.1007/s00270-018-1919-y
65. Hou F, Chen J, Xia M, Ding K, Zeng Q, Liu W. Percutaneous sclerotherapy with polidocanol under the guidance of ultrasound for venous malformations in children - A retrospective cohort study from a single tertiary medical center. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e18839. doi:10.1097/MD.00000000000018839
66. Alakailly X, Kummoona R, Qureshy FA, Baur DA, González AE. The use of sodium tetradecyl sulphate for the treatment of venous malformations of the head and neck. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(2):332-338. doi:10.1007/s12663-014-0623-y
67. Alexander MD, McTaggart RA, Choudhri OA, et al. Quantitative volumetric analysis of head and neck venous and lymphatic malformations to assess response to percutaneous sclerotherapy. *Acta Radiol.* 2016;57(2):205-209. doi:10.1177/0284185115575779
68. Azene E, Mitchell S, Radvany M, Agrawal N, Eisele D, Weiss C. Foamed bleomycin sclerosis of airway venous malformations: The role of interspecialty collaboration. *Laryngoscope.* 2016;126(12):2726-2732. doi:10.1002/lary.26077
69. Castrén E, Aronniemi J, Klockars T, et al. Complications of sclerotherapy for 75 head and neck venous malformations. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):1027-1036. doi:10.1007/s00405-015-3577-x
70. Chen AW, Liu YR, Li K, Zhang K, Wang T, Liu SH. Efficacy of sclerotherapy with radio-opaque foam guided by digital subtraction angiography for the treatment of complex venous malformations of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(9):809-813. doi:10.1016/j.bjoms.2015.05.024
71. Colletti G, Deganello A, Bardazzi A, et al. Complications After Treatment of Head and Neck Venous Malformations With Sodium Tetradecyl Sulfate Foam. *J Craniofac Surg.* 2017;28(4):e388-e392. doi:10.1097/SCS.00000000000003723
72. Teusch VI, Wohlgemuth WA, Hammer S, et al. Ethanol-Gel Sclerotherapy of Venous Malformations: Effectiveness and Safety. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(6):1390-1395. doi:10.2214/AJR.16.17603
73. Ul Haq F, Mitchell SE, Tekes A, Weiss CR. Bleomycin Foam Treatment of Venous Malformations: A Promising Agent for Effective Treatment with Minimal Swelling. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(10):1484-1493. doi:10.1016/j.jvir.2015.05.007
74. Wang D, Su L, Han Y, et al. Direct intralesional ethanol sclerotherapy of extensive venous malformations with oropharyngeal involvement after a temporary tracheotomy in the head and neck: Initial results. *Head Neck.* 2017;39(2):288-296. doi:10.1002/hed.24588
75. Songsaeng D, Churojana A, Khumthong R, Mahiwan L. Comparative outcomes for sclerotherapy of head and neck venous vascular malformation between alcohol and bleomycin. *J Med Assoc Thai.* 2015;98(4):408-413.

76. Mohan AT, Adams S, Adams K, Hudson DA. Intralesional bleomycin injection in management of low flow vascular malformations in children. *J Plast Surg Hand Surg.* 2015;49(2):116-120. doi:10.3109/2000656X.2014.951051
77. Horbach SER, van de Ven JS, Nieuwkerk PT, Spuls PI, van der Horst CMAM, Reekers JA. Patient-Reported Outcomes of Bleomycin Sclerotherapy for Low-Flow Vascular Malformations and Predictors of Improvement. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(10):1494-1504. doi:10.1007/s00270-018-1999-8
78. Uller W, El-Sobky S, Alomari AI, et al. Preoperative Embolization of Venous Malformations Using n-Butyl Cyanoacrylate. *Vasc Endovascular Surg.* 2018;52(4):269-274. doi:10.1177/1538574418762192
79. Gupta A, Verma A, Dhua A, Bhatnagar V. Vascular Anomalies: A Pediatric Surgeon's Perspective. *Indian J Pediatr.* 2017;84(8):612-617. doi:10.1007/s12098-017-2355-8
80. Holly BP, Patel YA, Park J, et al. Preoperative Epoxy Embolization Facilitates the Safe and Effective Resection of Venous Malformations in the Hand and Forearm. *Hand (N Y).* 2017;12(4):335-341. doi:10.1177/1558944716669798
81. Sohail M, Bashir MM, Ansari HH, et al. Outcome of Management of Vascular Malformations of Lip. *J Craniofac Surg.* 2016;27(6):e520-e524. doi:10.1097/SCS.0000000000002824
82. Polites SF, Watanabe M, Scorletti F, et al. Single-stage embolization with n-butyl cyanoacrylate and surgical resection of venous malformations. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(3):e28029. doi:10.1002/pbc.28029
83. Kolokythas A. Vascular Malformations and Their Treatment in the Growing Patient. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;28(1):91-104. doi:10.1016/j.coms.2015.07.006
84. Malgor RD, Gloviczki P, Fahrni J, et al. Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *Phlebology.* 2016;31(3):209-215. doi:10.1177/0268355515577322
85. Manoli T, Micheel M, Ernemann U, Schaller HE, Stahl S. Treatment Algorithm and Clinical Outcome of Venous Malformations of the Limbs. *Dermatol Surg.* 2015;41(10):1164-1170. doi:10.1097/DSS.0000000000000469
86. Mattassi R, Pozzoli W: Hemodynamics in Klippel-Trenaunay syndrome. *Journal of Theoretical and Practical Vascular Research* 2018. doi:10.24019/jtav.48
87. Mattassi R, Vaghi M. Management of the marginal vein: current issues. *Phlebology.* 2007;22(6):283-286. doi:10.1258/026835507782655218
88. Maleti O, Perrin M. Reconstructive surgery for deep vein reflux in the lower limbs: techniques, results and indications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(6):837-848. doi:10.1016/j.ejvs.2011.02.013
89. Verma H, Srinivas R, George RK, Tripathi RK. Reduction internal valvuloplasty is a new technical improvement on plication internal valvuloplasty for primary deep vein valvular incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2014;2(4):383-389. doi:10.1016/j.jvsv.2014.04.013
90. Maleti O, Lugli M. Neovalve construction in postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2006;43 (4):794-9.
91. Lugli M, Guerzoni S, Garofalo M, Smedile G, Maleti O. Neovalve construction in deep venous incompetence. *J Vasc Surg* 2009;49 (1):156-62)
92. Bittles M, Jodeh DS, Mayer JLR, Gallant M, Rottgers SA. Laser ablation of embryonic veins in children. *Pediatr Int.* 2019;61(4):358-363. doi:10.1111/ped.13804
93. Chandel V, Jangra B, Khurana N, Garg A, Devashish. Venous malformations management by Er,Cr:YSGG laser: An Alternative approach. *Laser Ther.* 2017;26(4):305-310. doi:10.5978/islsm.17-OR-20
94. Xiuwen J, Jianguo T. Endoscopic Ho laser interstitial therapy for pharyngolaryngeal venous malformations in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(4):937-940. doi:10.1007/s00405-014-3463-y
95. Mungnirandr A, Nuntasunti W, Manuskiatti W. Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser Treatment of Pediatric Venous Malformation in the Oral Cavity. *Dermatol Surg.* 2016;42(7):875-879. doi:10.1097/DSS.0000000000000770
96. Cornelis FH, Labrèze C, Pinsolle V, et al. Percutaneous Image-Guided Cryoablation as Second-Line Therapy of Soft-Tissue Venous Vascular Malformations of Extremities: A Prospective Study of Safety and 6-Month Efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(9):1358-1366. doi:10.1007/s00270-017-1636-y

97. Zhang DM, Wang YY, Lin ZY, Yang ZH, Chen WL. Liquid nitrogen cryotherapy for lip mucous membrane venous malformation in infants. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(3):283-285. doi:10.1007/s00383-014-3644-1
98. Garg S, Kumar S, Singh YB. Intralesional radiofrequency in venous malformations. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(3):213-216. doi:10.1016/j.bjoms.2014.10.002
99. Altındaş M, Arslan H, Bingöl UA, Demiröz A. Prelaminated extended temporoparietal fascia flap without tissue expansion for hemifacial reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(10):1457-1463. doi:10.1016/j.bjps.2017.05.016
100. Brahami N, Subramaniam S, Al-Ddafari MS, et al. Facial cutaneo-mucosal venous malformations can develop independently of mutation of TEK gene but may be associated with excessive expression of Src and p-Src. *J Negat Results Biomed.* 2017;16(1):9. Published 2017 Mar 20. doi:10.1186/s12952-017-0072-5
101. Colletti G, Ierardi AM. Understanding venous malformations of the head and neck: a comprehensive insight. *Med Oncol.* 2017;34(3):42. doi:10.1007/s12032-017-0896-3
102. Morgan P, Keller R, Patel K. Evidence-Based Management of Vascular Malformations. *Facial Plast Surg.* 2016;32(2):162-176. doi:10.1055/s-0036-158114

LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI ARTERO- VENOSE

**Raul Mattassi, Francesco Stillo, Gianni Vercellio, Giacomo Colletti, Carlo Gandolfo, Giulia Amico,
Piero Di Giuseppe, Bruno Amato, Massimo Vaghi, Laura Moneghini, Luigino Santecchia**

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

Le malformazioni artero-venose o MAV (AVM nella dizione inglese) sono definibili comunicazioni anomale tra vasi arteriosi e venosi, connessi tra loro direttamente o attraverso una rete di vasi denominata “nido”. La causa è un errore evolutivo nelle diverse fasi dell’embriogenesi. 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) o anche alle malformazioni vascolari in generale: tale utilizzo va considerato errato e fonte di confusione.

CLASSIFICAZIONE

Le MAV sono distinguibili in forme “troncolari” (comunicazioni a-v dirette) e di forme “extratroncolari” (caratterizzate da connessioni indirette fra vasi di piccolo e medio calibro con o senza la presenza di un “nido”). Questa terminologia, deriva dalla classificazione di Amburgo basata su concetti fisiopatologici (1). La più recente classificazione ISSVA (2) si basa sugli stessi concetti e distingue pure forme troncolari ed extratroncolari, ma utilizza termini differenti: “anomalie dei vasi maggiori” per le forme troncolari e “forme semplici” per le extratroncolari.

Le prime (forme troncolari) sono piuttosto rare e caratterizzate da una comunicazione artero-venosa diretta ed unica fra vasi di grosso e medio calibro. Le seconde (extratroncolari) rappresentano la grande maggioranza dei casi.

MAV troncolari od extratroncolari possono far parte integrante di alcune forme di malformazioni vascolari complesse o sindromiche geneticamente definite (S. di Osler-Weber-Rendu, S. di Parkes-Weber, CLOVES, ecc.).

Esistono due classificazioni morfologico/emodinamiche specifiche delle MAV, quella di Cho et al. e quella di Yakes.

La classificazione morfologico/emodinamica di Cho e coll (3) distingue i seguenti tipi (tab 1):

Tab. 1 Classificazione di Cho e Coll (2006)
Tipo 1: comunicazioni artero-venose con un massimo di tre arterie che sboccano in un singolo vaso venoso drenante
Tipo 2: multiple arteriole che convergono in una grossa vena drenante
Tipo 3a: fini fistole arterio-venose multiple non dilatate fra arterie e vene
Tipo 3b: fistole arteriolo-venose multiple con vasi fistolosi dilatati fra arterie e vene

Successivamente, Yakes ha integrato questa classificazione morfologica inserendo nella stessa il gruppo delle comunicazioni dirette (tipo I) e quella dell'area di microfistole retiformi (tipo 6) (Tab. 2) (4).

Tab. 2 Classificazione di Yakes (2014)
Tipo 1: comunicazione diretta fra arterie e vene
Tipo 2: arteriole afferenti che comunicano con le venule attraverso un "nido"
Tipo 3a: arteriole multiple convergenti in unica vena aneurismatica e scarico singolo
Tipo 3b: come 3a ma con scarichi venosi multipli
Tipo 4: aree di microfistole retiformi che infiltrano diffusamente i tessuti

La classificazione è utile, non solo da un punto di vista accademico, ma anche come base per orientare successivamente il percorso diagnostico-terapeutico. Non sempre risulta semplice stabilire il tipo di MAV in base agli esami eseguiti.

EPIDEMIOLOGIA

Ad oggi non sono stati identificati fattori ambientali, geografici, etnici o di genere che possano determinare la prevalenza di queste malformazioni. La individuazione della incidenza delle malformazioni vascolari in generale, e delle forme artero-venose in particolare, risulta difficile per terminologie e inquadramento diagnostico confusionario, particolarmente nella frequente mancata differenziazione fra emangiomi e malformazioni artero-venose. In una review di 238 studi comprendente oltre 20 milioni di nascite, la incidenza di malformazioni vascolari di tutti i tipi risultò del 1,08% in media, con un range nei vari studi da 0,83 a 4,5% (5) Questo studio però non consente di stabilire la incidenza di MAV, che può essere dedotta da altre analisi.

Secondo uno studio di Tasnadi, su 3573 bambini di 3 anni e di BB Lee su un gruppo di 1475 casi di malformazioni vascolari periferiche, la incidenza di MAV risulta del 12% (6,7). Altri dati, più numerosi, si riferiscono però a MAV cerebrospinali, da cui risulta che l'incidenza di MAV è di 18 ogni 100000 persone (8).

EZIOLOGIA

Progressi nel campo della genetica delle anomalie vascolari semplici e complesse hanno portato all'identificazione di geni causativi, pattern di ereditarietà e meccanismi di malattia.

L'avvento del sequenziamento di nuova generazione ha permesso di approcciare in modo massivo e parallelo la diagnosi genetica di routine delle diverse tipologie di malformazioni vascolari (9). Questo, insieme all'individuazione dei due principali pathways coinvolti nell'eziopatogenesi (RAS/MAPK e PI3K/AKT/mTOR), ha condotto allo sviluppo e all'accesso di terapie farmacologiche specifiche per i pazienti (10)

Per le MAV sono noti due tipi di quadri clinici: sindromici e non-sindromici. Nei primi rientrano le diverse forme di Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT) e la PTEN Hamartoma-Tumor Syndrome (PHTS), condizioni mendeliane, autosomiche dominanti causate da mutazioni germinali in eterozigosi nei geni associati (HHT: ACVRL1, ENG, GDF2, SMAD4 – PHTS: PTEN). In entrambe le patologie le malformazioni vascolari ad alto flusso rappresentano solo parte dei molteplici tratti fenotipici (11). I quadri non sindromici includono le forme di MAV isolate e sporadiche causate da mutazioni somatiche a mosaico a carico di diversi geni (MAP2K1, BRAF, KRAS) (12, 13). Tale condizione, definita come mosaicismo somatico, implica la copresenza di due o più linee cellulari genotipicamente distinte che originano dall'avvento di mutazioni post-zigotiche nello stesso individuo (14).

In particolare per il gene MAP2K1 le mutazioni somatiche sembrerebbero essere esclusivamente a carico delle cellule endoteliali presenti nella lesione vascolare (12, 13, 15).

Esiste un'altra patologia genetica nota come Capillary-Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM) di tipo I e II (rispettivamente, geni RASA1 e EPHB4) che causa l'insorgenza di MAV nel contesto di altre anomalie vascolari. In CM-AVM di tipo I, il meccanismo di malattia sembrerebbe essere la presenza di una mutazione in eterozigosi nella linea germinale in combinazione con un secondo evento mutazionale

somatico, a carico dell'allele normale, nella lesione vascolare (second-hit hypothesis) (16). Il mosaicismo costituzionale, definito come la presenza di una variante a mosaico in tutti i tipi cellulari di uno stesso individuo, è stato recentemente proposto in letteratura come meccanismo eziopatogenetico di CM-AVM di tipo I (14). Tuttavia, ulteriori studi sarebbero necessari per confermare tale ipotesi. CM-AVM di tipo II è invece causata da mutazioni germinali in eterozigosi a carico del gene EPHB4 (14).

FISIOPATOLOGIA

Il sistema arterioso ad alta pressione e quello venoso a bassa pressione comunicano fra di loro per mezzo del sistema capillare il quale ha la funzione di mantenere un delicato equilibrio fra questi due sistemi a pressione differente. In caso di comunicazione anomala diretta fra il sistema arterioso e quello venoso, “saltando” il sistema capillare (“corto circuito”) per via di una MAV, viene meno il meccanismo di equilibrio del sistema capillare stesso fra i due sistemi. A valle della MAV la pressione arteriosa è più o meno ridotta per via della diversione di una parte del sangue verso la zona a bassa resistenza: la MAV stessa (17). Se l'effetto emodinamico della MAV è modesto, la caduta pressoria potrà essere anche poco evidente; se invece la comunicazione anomala è significativa, la caduta pressoria può provocare ischemia periferica (18). Nel sistema venoso invece, si ha un fenomeno di ipertensione dovuto all'aumentato afflusso ematico. La ipertensione venosa a sua volta, comporta un effetto di sovraccarico del lavoro cardiaco arterioso e venoso. A queste alterazioni emodinamiche l'organismo risponde con dei fenomeni di adattamento. Nel primo periodo, detto di compenso, si ha un aumento della gettata cardiaca che ha lo scopo di mantenere un flusso arterioso adeguato nonostante le minori resistenze periferiche. Nella fase di scompenso, si ha degenerazione della parete arteriosa con tortuosità e dilatazione aneurismatica, dilatazione venosa con insufficienza valvolare e reflussi periferici, ulcerazione cutanea e fenomeni emorragici, generalmente da rottura di vene superficiali ipertese. Nelle fasi tardive compare dilatazione del cuore e scompenso (19,20). Questo ultimo fenomeno è però meno frequente di quanto si riteneva un tempo. La tendenza alla evolutività, variabile da caso a caso, richiede un monitoraggio continuo clinico-strumentale ed una strategia terapeutica di grande flessibilità.

STORIA NATURALE

Le malformazioni artero-venose sono presenti fin dalla nascita, ma possono restare silenti per anni senza dare segni di sé. Circa l'80% viene riconosciuto durante l'infanzia (21). La tendenza generale è di progressione con peggioramenti improvvisi, che possono essere legati a cambiamenti ormonali durante la pubertà o durante una gravidanza, ma anche scatenati da traumi. La regressione spontanea non sembra possibile (22).

QUADRO CLINICO

Dal punto di vista clinico, le MAV si classificano secondo Schobinger in 4 stadi che considerano il differente impatto clinico e la conseguente necessità di trattamento (Tab.3) (23).

Tab. 3 MAV Stadiazione clinica sec. Schobinger (1977)
Stadio I Quiescenza: non presenza di sintomi. Impatto estetico possibile
Stadio II Espansione: Stadio I + Impatto funzionale
Stadio III Alterazione distruttive dei tessuti: Stadio II + Emorragia/Ulcerazione
Stadio IV Scompenso: Stadio III + scompenso cardiaco congestizio

Tipicamente una MAV si presenta in maniera molto diversa a seconda della sede e dello stadio di Schobinger. Nello stadio I può non essere evidente o manifestarsi solo con una area leggermente esuberante, a volte come un nevo cutaneo o un leggero arrossamento, certe volte debolmente pulsante, facilmente confondibile con una malformazione capillare (PWS) (24). I sintomi possono essere assenti o manifestarsi solo come una sensazione di area ipertermica e, a volte, pulsante. Nello stadio II la massa può aumentare di volume (nelle localizzazioni profonde non sempre evidente: vi può essere un leggero aumento di volume di un arto) e presentarsi 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 anche con allungamento di una estremità con conseguente dismetria fra i due arti (25, 26). 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 (27). Nello stadio III compaiono progressivamente aree di necrosi cutanea che evolvono verso la ulcerazione. La emorragia dall'ulcera può avvenire improvvisamente e può essere copiosa. Nello stadio IV l'aumento del flusso nella MAV e l'incremento di flusso verso il cuore comporta lo scompenso cardiaco (28).

La malformazione ha una tendenza al progressivo peggioramento in tempi variabili (29, 30). In uno studio su 446 pazienti si è osservato una progressione dello stadio I di Schobinger nel 41,9% prima dell'adolescenza, un

80% prima dell'età adulta e un 96,2% successivamente. Le lesioni estese hanno una maggior probabilità di evolvere di quelle circoscritte (31). L'evoluzione clinica delle MAV è accelerata da eventi traumatici o biologici (pubertà, gravidanza) ed inoltre dalla assunzione di estro-progestinici.

DIAGNOSI

ESAME CLINICO

Il primo inquadramento del paziente avviene mediante l'esame clinico che deve sempre precedere gli esami strumentali. La clinica fornisce dati utili a un orientamento verso la diagnosi. Colorazione purpurea o rossastra della cute può essere osservata. Ipertermia locale, vene cutanee dilatate e sensazione di pulsazione anomala e di fremito sono altri segni tipici. Tuttavia, questi segni non sempre risultano evidenti. Cute distrofica, ulcere senza tendenza alla guarigione, dolore locale e fenomeni emorragici recidivanti sono segni di un peggioramento della situazione. La presenza di dispnea può indicare un impegno cardiaco che può essere indagato mediante ECG e ecocardiogramma. L'esame clinico accurato deve evidenziare i segni di MAV e ottenere una prima impressione sullo stadio di Schobinger.

L'esame clinico è essenziale nella diagnosi delle malformazioni artero-venose e deve includere una valutazione completa del distretto anatomico interessato.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

La diagnostica strumentale e quella per immagini delle MAV includono:

- Doppler ad onda continua (Doppler Continuous Wave (CW))
- Ultrasonografia doppler (USD)
- RM con contrasto
- TAC con contrasto
- Angiografia selettiva

Opzionali e/o integrative sono considerate altre metodiche diagnostiche, che possono essere indicate in casi specifici e a giudizio del medico esperto nel campo:

- rx grafia

- 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. Può essere meno efficace in forme a localizzazione profonda.

ULTRASONOGRAFIA DOPPLER

Maggiori informazioni, nell'ambito della diagnostica non invasiva, si possono ottenere mediante l'Ultrasonografia Doppler (USD). Si tratta di una procedura non invasiva che consente una diagnosi di MAV sulla base delle caratteristiche del flusso e una individuazione nei tessuti. L'ecocolordoppler fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione.

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

Nella modalità "duplex" si esegue lo studio emodinamico: si rileva all'interno delle aree sede delle malformazioni un caratteristico flusso di shunt artero-venoso turbolento ad alta velocità. Caratteristica dal punto di vista arterioso è l'aumento della portata, la diminuzione dell'indice di resistenza e di pulsatilità e la comparsa di flusso pulsato all'interno dei vasi venosi efferenti.

L'ecodoppler può riconoscere, visualizzare e localizzare la presenza di comunicazioni artero-venose, anche a livello viscerale, muscolo scheletrico e nei tessuti nervosi (32,33,34).

I vantaggi del ecodoppler sono la assenza di radiazioni, la ampia disponibilità di apparecchi, la possibilità di utilizzo anche al letto del paziente e persino in sala operatoria. I suoi limiti sono legati a una ridotta precisione nei piani profondi e alla mancata possibilità di una ricostruzione tridimensionale. E' auspicabile che l'esame ecocolordoppler sia eseguito da un operatore esperto per ottenere informazioni diagnostiche affidabili.

Non ci sono studi di confronto con altri metodi diagnostici non invasivi, ma è ormai acquisto che questo esame è il primo livello nella diagnosi strumentale delle MAV (35).

RISONANZA MAGNETICA

Lo studio di Risonanza Magnetica (RM) applicata allo studio di malformazioni artero-venose consente un'ottima capacità di tipizzazione (così detta confidenza diagnostica) e di bilancio complessivo sia in termini di risoluzione spaziale che di estensione. A differenza di quanto osservato nelle lesioni a basso flusso, le MAV si caratterizzano generalmente per un segnale scuro nelle sequenze T1 e T2 (detto flow void) e un grado minore di contrast enhancement (CE) dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Esistono sequenze di RM *quantitativa* per la determinazione dei volumi degli shunts e sequenze dinamiche di nuova generazione in grado di analizzare le caratteristiche di flusso (dceMRI). L'anatomia e la distribuzione dei vasi e del nido sono ben visibili con le varie sequenze di angio RM, eventualmente anche evitando l'utilizzo del mezzo di contrasto (sequenze ASL). Attualmente sono anche disponibili sequenze angio RM in 4D che forniscono immagini sovrapponibili a quelle ottenute da un esame angiografico tradizionale, rendendo quest'ultimo generalmente obsoleto quando non finalizzato a manovre interventistiche.

La tecnica di RM è la più frequentemente utilizzata nel bilancio complessivo delle MAV (36,37,38,39,40,41).

TAC

L'esame di tomografia computerizzata (TC) fornisce migliore risoluzione spaziale rispetto alla RM ma minore risoluzione di contrasto. Lo studio angioTC (che utilizza la somministrazione di mezzo di contrasto iodato in pompa e acquisizione volumetrica in tempi rapidi) consente lo studio morfologico (anche volumetrico 3D) del nidus così come della distribuzione dei vasi afferenti ed efferenti; la metodica fornisce utili indicazioni anatomiche nel sospetto di interessamento osseo o di dilatazioni venose e di aneurismi venosi (40, 42, 43). È generalmente meno utilizzata della Risonanza Magnetica (35, 40).

L'indicazione all'AngioTC deve essere posta con estrema prudenza nelle donne in età fertile e in età pediatrica per i rischi secondari all'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

RMN e TAC vengono entrambe utilizzate per la diagnostica delle MAV; preferenze personali o necessità di acquisire dati specifici portano a una scelta fra le due metodiche. Solo in casi eccezionali vengono eseguiti entrambi gli esami.

MEDICINA NUCLEARE

Le metodiche scintigrafiche, angioscintigrafia total body (WBB-PS), e il test perfusionale alle microsferi (TLPS), hanno una loro utilità per ottenere alcuni dati specifici sulle MAV.

La angioscintigrafia total body (WBB-PS), che consiste nella iniezione endovena di eritrociti marcati e valutazione della loro distribuzione mediante gamma camera, è utile per individuare aree non evidenti di MAV, valutare la loro estensione e anche per visualizzare la radicalità di un intervento o procedura come pure la evoluzione nel tempo della MAV (44)

Il test perfusionale alle microsferi (TLPS), prevede la iniezione in una arteria, a monte della MAV da studiare, di microaggregati di albumina (o “microsferi”) marcati con Tecnezio 99 e la valutazione dell’accumulo di tracciante nei polmoni mediante gamma camera. In un circolo capillare normale, il passaggio delle microsferi attraverso i capillari e il loro arrivo ai polmoni è trascurabile perché vengono trattenuti nei capillari stessi per via del loro diametro, maggiore del lume capillare, mentre in caso di MAV, le microsferi raggiungono i polmoni in quantità proporzionale alla entità dello shunt. Questa metodica consente di quantificare il volume della MAV come pure di valutare il grado di successo di un intervento o procedura (45,46) Questa metodica è praticabile solo sugli arti.

ARTERIOGRAFIA

L’arteriografia selettiva e superselettiva infine, salvo casi particolari, non viene più eseguita a scopo diagnostico, ma contestualmente a procedure di embolizzazione perché le metodiche RMN e TAC forniscono sufficienti e hanno il vantaggio di non essere invasivi come la angiografia (47)

RADIOGRAFIA SEMPLICE

Un semplice esame radiografico permette di studiare la morfologia ossea e un suo eventuale coinvolgimento nella malformazione. Localizzazione di nidi di MAV intraossee possono essere sospettate da segni specifici di alterazione della struttura ossea, specialmente negli arti (48).

ISTOLOGIA

Le MAV sono malformazioni vascolari costituite da un groviglio di vasi arteriosi, venosi e piccoli vasi dalla struttura non definita, questi ultimi hanno il lume di dimensioni variabili e la parete costituita da tessuto muscolare liscio e connettivale. Nel contesto delle MAV si trova interposto tessuto connettivale e fibroadiposo. Le arterie spesso sono tortuose e le vene hanno modificazioni per frequente danno ipertensivo con ispessimento della loro parete (arterializzazione); inoltre possono essere presenti in numero variabile piccoli vasi con attività mitotica endoteliale, evidente sino a simulare emangiomi; si possono anche osservare depositi di emosiderina (49, 50)

Per la diversa disposizione delle fibre elastiche, riconoscibile con le specifiche colorazioni, è possibile distinguere le arterie dalle vene arterializzate.

La colorazione immunocitochimica per WT-1, negativa nelle altre malformazioni vascolari, è spesso positiva nelle MAV (51).

Alla classificazione dei nidi di MAV di Yakes, consistente in IV tipi (vedi classificazione) è stata proposta recentemente una variante alle MAV di tipo IV caratterizzata da fistole drenanti sulla parte venosa dei capillari e su venule dilatate (sottogruppo di MAV con microfistole capillaro-venose) (52).

SCelta DELLE INDAGINI

La scelta del tipo di indagini da eseguire segue generalmente il principio di procedere dal esame meno invasivo a quello ad invasività maggiore. L'esame preliminare che fornisce dati utili e consente immediatamente di distinguere una forma artero-venosa da quella venosa o da quella linfatica è il doppler ad onda continua (CW) che nella versione tascabile rappresenta un mezzo semplice e rapido (53). L'ecocolor doppler permette poi la conferma diagnostica con la registrazione dei segnali di flusso ed una prima informazione sulla localizzazione ed estensione della MAV. È necessario però che l'operatore abbia dimestichezza con lo studio ecocolor doppler delle MAV.

QUESITO 1

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione artero-venosa, l'Ecocolor doppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1, sono stati individuati un consensus statement (54) e quattro revisioni narrative della letteratura (32,36,40,45).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro. Gli esperti concordano nell'indicare l'Ecocolor Doppler come esame strumentale di primo livello per le malformazioni artero-venose, in quanto consente una valutazione iniziale, rapida e non invasiva, delle principali caratteristiche della malformazione artero-venosa:

estensione, emodinamica, infiltrazione tissutale e morfologia. L'indagine è del tutto esente da rischi. L'impatto sul paziente è minimo, trattandosi di un accertamento non invasivo. La fattibilità è buona nell'intero contesto nazionale ma, essendo un esame operatore-dipendente, dovrebbe essere eseguito da personale esperto in materia. Il principale limite di questo esame è la esecuzione fatta da un operatore con scarsa esperienza in malformazioni vascolari artero-venose. Il costo è nettamente minore di altre indagini più complesse. Utilizzando come primo esame l'ecocolor doppler si evita di effettuare esami invasivi non necessari. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e non presentano possibili bias.

RACCOMANDAZIONI

In pazienti con clinica suggestiva di malformazione artero-venosa è indicato eseguire l'Ecocolor Doppler, come esame di primo livello, al fine di valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4)

Una volta accertata la forma artero-venosa e la sua sede, si procede generalmente con esami di imaging che definiscano con maggior chiarezza la sede, estensione, infiltrazione di tessuti e morfologia del tipo di MAV, secondo la classificazione di Chou e Yakes (vedi sopra). Questo ultimo dato, non sempre facilmente deducibile dall'esame di imaging, è utile per decidere una strategia terapeutica in caso di trattamento endovascolare. La RMN e la TAC forniscono generalmente dati adeguati e sufficienti per una diagnosi completa. Le elaborazioni 3D degli esami aggiungono ulteriori elementi diagnostici, anche se non sono obbligatori. Esiste una maggior preferenza personale degli autori per la RMN (40).

La angiografia con cateterismo arterioso, una volta esame fondamentale, è oggi ritenuto non indicato come esame di prima scelta, sia per la sua invasività, sia perché RMN e TAC sono oggi in grado di fornire dati sufficienti. La angiografia va limitata a casi particolari oppure come esame contestuale al trattamento di embolizzazione.

QUESITO 2

In pazienti con ecocolor Doppler suggestivo di malformazione artero-venosa, quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei a fornire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, sono stati analizzati un consensus statement (54) e sei revisioni narrative (36,39, 40,41, 63,68).

Gli studi concordano sull'esecuzione quale esame strumentale di secondo livello, dopo l'Eco Color doppler, di una RM o di una TAC con mezzo di contrasto. Entrambe le indagini permettono di completare la valutazione diagnostica della malformazione artero-venosa in termini di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni e morfologia del tipo di MAV secondo le classificazioni di Chou e di Yakes (3,4). Le elaborazioni 3D degli esami aggiungono ulteriori elementi diagnostici, anche se non sono obbligatori. Esiste una maggior preferenza personale degli autori per la RMN (40).

L'esame non comporta rischi significativi ed ha un impatto accettabile sui pazienti, considerando la necessità dell'esecuzione ai fini dell'intervento. È facilmente attuabile sull'intero territorio nazionale, ma l'interpretazione delle immagini dovrebbe essere eseguita da radiologi esperti in materia.

Gli studi sono altamente rilevanti per la popolazione target. Le conclusioni sono coerenti e non si ravvisano potenziali bias.

RACCOMANDAZIONI

In pazienti con EcocolorDoppler suggestivo di malformazione artero-venosa, è indicato eseguire anche un esame di imaging, in particolare la RM o la TAC con contrasto, come esame di secondo livello, per una corretta valutazione preoperatoria. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4)

Generalmente non sono indicati ulteriori esami, tranne in casi specifici a localizzazione particolare, dove ulteriori dati possono essere necessari. Sedi particolari possono richiedere però indagini specifiche per riconoscere rischi particolari. È il caso della localizzazione a livello laringeo tracheale, dove esiste il rischio di emorragia alla intubazione se vi sono malformazioni esuberanti, oppure di edema post trattamento, se si esegue una embolizzazione. In quei casi, è indicata una laringoscopia.

TRATTAMENTO

TRATTAMENTO

Le MAV vengono considerate il gruppo di malformazioni vascolari più difficilmente trattabili (55, 56). Pur avendo a disposizione queste diverse possibilità terapeutiche, la cura delle MAV viene considerata particolarmente difficile e controversa per la estrema variabilità dei casi, per la complessità delle lesioni, per le notevoli difficoltà tecniche del trattamento, per le frequenti recidive e per il rischio elevato di peggioramento delle condizioni cliniche dopo terapia, non solo in caso di procedure incomplete (53,56,57). La complessità di certe lesioni comporta anche un aumentato rischio di complicanze durante e dopo il trattamento.

In considerazione di tutti questi fattori, la indicazione all'intervento deve essere ben ponderata. Alcuni autori sostengono che ogni paziente andrebbe trattato per prevenire evoluzioni che aumentano la difficoltà del trattamento (58). Tuttavia, considerando che una buona parte di pazienti al 1° e anche al 2° stadio di Schobinger non mostrano significativa evoluzione a medio periodo (5-6 anni) (35), si tende ad evitare di intervenire in questi casi (40,53,54,59,60). Tuttavia, può essere indicato un trattamento anche in alcuni casi al 1° e 2° stadio di Schobinger se vi è un dismorfismo accentuato o altre situazioni che provocano un importante condizionamento della qualità della vita, anche dal punto di vista psicologico. L'indicazione al trattamento è invece perentoria nello stadio 3 e 4 della classificazione di Schobinger. La comparsa di ulcere, segno di un peggioramento significativo, è una delle condizioni maggiormente difficili da trattare (61). È stata proposta una stadiazione volta a essere utile per un orientamento terapeutico; la proposta deve ancora essere validata da casistiche adeguate (62).

QUESITO 3

Nei pazienti con diagnosi di malformazione artero-venosa stabile, asintomatica o oligosintomatica, o con sedi di accesso difficile, sono opportuni trattamenti conservativi in sostituzione del trattamento invasivo?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3, sono stati analizzati un consensus internazionale (54) e quattro lavori descrittivi (40,50,58,60).

La maggioranza degli autori sono concordi con la indicazione a trattamenti conservativi nelle forme asintomatiche o oligosintomatiche delle MAV. L'atteggiamento attendista in questi casi ha il vantaggio di proporre la soluzione con minor rischio ed evitare interventi non necessari; esiste però la probabilità che l'attesa porti a un peggioramento, anche improvviso, con conseguente trattamento più complesso. Con questa motivazione, alcuni autori propongono un intervento precoce, specie se il trattamento appare di difficoltà accettabile oppure se un eventuale, improvviso peggioramento potrebbe creare una situazione difficilmente trattabile. Questa strategia non comporta danni per il paziente a condizione che, in caso di peggioramento con comparsa di sintomi, venga trattato tempestivamente.

La fattibilità è buona su tutto il territorio nazionale. L'impatto sul paziente è buono ed è generalmente ben accettato, ma deve essere informato della possibilità di peggioramenti improvvisi e non prevedibili.

La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche, è risultata accettabile. L'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias.

RACCOMANDAZIONI

I trattamenti conservativi devono essere prescritti preferibilmente in caso di quadro clinico stabile, paziente asintomatico o oligosintomatico e in caso di localizzazioni che rendono il trattamento difficile o ad alto rischio (*Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3-4*)

Il trattamento si basa sulle seguenti opzioni: terapia medica, trattamento chirurgico, embolizzazione mediante cateterismo arterioso o venoso, alcolizzazione percutanea e trattamento laser. Una delle difficoltà maggiori nella scelta del trattamento è la estrema variabilità dei casi per cui la strategia, il tipo di tecnica da utilizzare e il timing può essere difficile se non impossibile da codificare in modo generalizzato e va decisa caso per caso. Spesso è indicata una strategia basata su una combinazione di tecniche, da eseguire a tappe (63, 64). L'embolizzazione seguita a distanza di giorni dalla resezione chirurgica è una procedura utilizzata con una certa frequenza (54,65). Tuttavia, secondo il caso, possono essere combinate altre tecniche, anche in ordine cronologico differente, come alcolizzazione percutanea ed il laser. È stata proposta anche la combinazione di scleroterapia con polidocanolo ed embolizzazione (66). Non raramente, il risultato di un trattamento può condizionare la scelta ed il timing del trattamento successivo.

L'esperienza dell'operatore spesso rappresenta un fattore determinante nella scelta (67). Altro elemento importante è il coinvolgimento di altri specialisti nel trattamento nell'ambito di una strategia di multidisciplinarietà (68). Tuttavia, anche la multidisciplinarietà non è obbligatoria ma anch'essa dipende dalle caratteristiche del singolo caso.

Indipendentemente dal tipo di tecnica, si ritiene che la semplice occlusione dei vasi afferenti la MAV, senza la eliminazione del nido, utilizzando tecniche differenti, sia gravata da un'alta incidenza di recidive, per la precoce dilatazioni di collaterali che riforniscono la MAV. Si ottiene così una situazione peggiore di prima perché i collaterali riabilitati sono generalmente più tortuosi e meno adatti per un trattamento endovascolare. Esistono varie pubblicazioni di occlusioni e/o legatura di vasi afferenti con estesa comparsa di recidive da sviluppo di collaterali; si tratta però solo di lavori su una serie di casi (69,70).

Trattamento medico

Il trattamento medico ha ancora un ruolo modesto nella cura delle MAV. Diversi farmaci sono stati testati senza però ottenere risultati significativi.

La ricerca scientifica degli ultimi anni ha consentito di identificare le mutazioni geniche che sottendono a numerose malformazioni vascolari. La disponibilità di farmaci che inibiscono selettivamente gli effetti di tali mutazioni amplia molto l'orizzonte terapeutico. Il processo di impiegare un farmaco sulla base di una fase diagnostica molecolare viene definito "theranostic".

Nel contesto delle malformazioni vascolari l'esempio più studiato riguarda la rapamicina (Sirolimus) (71). In diverse malformazioni a basso flusso infatti la mutazione alla base provoca l'iperattivazione del pathway di mTOR che la rapamicina inibisce selettivamente producendo un beneficio clinico. Si è supposto che anche le MAV potessero rispondere al trattamento con rapamicina ma questo non si è verificato (intuitivamente, giacché le basi genetiche e molecolari non sono affini alle malformazioni a basso flusso) (72,73,74). Partendo da presupposti fisiopatologici generali che riguardano l'angiogenesi, alcuni farmaci sono stati utilizzati nel trattamento della teleangectasia emorragica ereditaria (HHT), come la Talidomide e il Bevacizumab. Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale anti VEGF e si pensa che anche l'effetto della Talidomide dipenda da una inibizione di VEGF oltreché di TGFβ. Entrambi hanno dato eccellenti risultati nella riduzione della frequenza e dell'intensità delle epistassi, caratteristiche dell'HHT. Tuttavia, questi farmaci non hanno dato

risultati convincenti nel trattamento delle MAV. Recentemente sono stati identificati anche i geni mutati nelle MAV: BRAF, MAP2k1 e molto meno spesso RAS, PTEN ed AKT.

BRAF(V600e) e MAP2k1 sono responsabili anche di una certa quota di casi di melanoma maligno ed al fine di migliorare la clinica di questi ultimi sono stati sviluppati farmaci inibitori selettivi, Vemurafenib e Trametinib rispettivamente.

Sebbene siano stati proposti ruoli terapeutici nelle MAV per diversi di questi farmaci sul piano teorico (75) o sperimentale (76), non esistono ancora sufficienti dati in letteratura che ne dimostrino la reale efficacia. Attualmente, l'utilizzo è solo off label e compassionevole.

Chirurgia

L'asportazione chirurgica "en bloc" della malformazione è stata per anni l'unica possibilità di trattamento. Le probabilità di successo definitivo sono legate alla radicalità dell'escissione chirurgica. Dovuto alla estrema variabilità di sede, estensione ed infiltrazione dei tessuti, l'intervento può essere relativamente semplice in casi circoscritti e a sede superficiale ma anche estremamente impegnativo in forme diffuse, infiltranti i tessuti e in sedi ad anatomia complessa, come il viso, la mano il collo, la pelvi ed altre (77,78). Il coinvolgimento di strutture nobili, come i nervi, a volte difficili da isolare dalla malformazione senza provocare danni, possono complicare ulteriormente un intervento chirurgico di asportazione di una MAV. La rimozione di MAV infiltranti può comportare in molte circostanze un atto estremamente demolitivo ed, in casi estremi, gravi emorragie (54, 79). Le perdite ematiche possono essere minimizzate con l'uso di tourniquets pneumatici nelle localizzazioni periferiche e con l'impiego dell'emorecupero. Per ridurre i rischi intraoperatori e aumentare le probabilità di successo può essere utile eseguire interventi in equipe con uno specialista della zona interessata. Le possibilità di successo sono maggiori nei casi rari di MAV circoscritte e nei più frequenti casi di MAV intramuscolari. Per aumentare le possibilità di successo con una maggiore radicalità, in circostanze selezionate, può essere preso in considerazione, dopo ampia demolizione di tessuti compromessi, la ricostruzione con innesti, il confezionamento di innesti liberi vascolarizzati muscolo-cutanei o l'uso di espansori cutanei (80). L'asportazione parziale, in particolar modo in età pediatrica o adolescenziale, può comportare un peggioramento della situazione clinica. La combinazione con embolizzazioni è una strategia utilizzata con una certa frequenza, anche se non sempre è indicata o possibile (65). Nonostante tutti questi rischi e problemi tecnici, il trattamento chirurgico può essere la unica opzione terapeutica praticabile in casi particolari e rivelarsi

anche una soluzione salvavita. Per localizzazioni particolari, la elaborazione di protocolli di lavoro può essere utile, considerando però che le eccezioni sono sempre possibili (81).

Embolizzazione

Il trattamento delle MAV mediante embolizzazione consiste nella chiusura del nidus e delle fistole che lo costituiscono mediante approccio endovascolare (arterioso o venoso).

L'embolizzazione mediante cateterismo arterioso prevede la occlusione del nidus della MAV mediante il posizionamento di differenti sostanze nella zona di passaggio tra le arterie patologiche e le vene (caratterizzate da diversi gradi di arterializzazione). Questo posizionamento (delivery) avviene attraverso un microcatetere endovascolare che è stato avvicinato al target patologico mediante cateteri più grandi coassiali.

In particolari situazioni l'approccio al nidus può essere ottenuto analogamente per via retrograda mediante tecnica di cateterismo venoso (59, 82).

Queste procedure endovascolari possono essere utilizzate come unica metodica terapeutica (stand-alone therapy), ma il più delle volte si esegue in combinazione con altri trattamenti quali chirurgia, occlusione percutanea, laser etc.

L'ampia variabilità delle situazioni cliniche e del sempre più ampio spettro di materiale embolizzante a disposizione, richiedono non solo una tecnica efficace ma anche continuamente aggiornata.

L'embolizzazione endovascolare è considerata la metodica terapeutica di prima 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 chiusura parziale del nidus, 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 (artero-venose e arteriolo-venose) e minori con le forme tipo III (arteriolo-venulari) della classificazione di Cho.

Il rischio di danni iatrogeni in corso di embolizzazione aumenta esponenzialmente nel trattamento di patologie localizzate in regioni acrali (mani piedi, avambracci, naso, padiglioni auricolari etc). In particolare, a livello della mano l'embolizzazione comporta rischi di complicazioni (quali necrosi e lesioni nervose) e può essere utilizzata da mani esperte selezionando con cura l'indicazione (83).

I materiali embolizzanti si possono suddividere grossolanamente in due categorie:

- 1) **Solidi**, tra cui i principali sono:

- Coils (spirali)
 - Particelle di PVA
 - Plug
- 2) **Liquidi**, tra cui i principali sono:
- adesivi (tipo NBCA)
 - Non adesivi (EVOH, alla base di varie preparazioni commerciali quali Onyx, Squid e Phil)
 - Etanolo puro

Alcuni materiali come le particelle di alcool-polivinilcloruro (PVA) vengono usate raramente a causa della temporaneità della chiusura (le microsfele vengono rimosse dal sistema immunitario monocito-macrofago), relegando il loro utilizzo in altre condizioni patologiche. Inoltre non raramente passano attraverso gli shunt fistolosi e raggiungono il letto polmonare. L'utilizzo di diametri molto piccoli inoltre non raramente determina lesioni ischemiche delle regioni perilesionali (ad esempio la cute).

Anche le spirali (Coils) vengono impiantate raramente in quanto determinano un'occlusione prossimale del vaso afferente senza escludere il "nido"; ciò determina un importante stimolo alla neoangiogenesi reattiva e ostacolando eventuali successivi trattamenti endovascolari. Il loro uso viene proposto per la chiusura dei vasi efferenti venosi delle MAV di tipo II (arteriolo-venose), specie nelle embolizzazioni con etanolo (84).

L'NBCA (nota come colla di cianoacrilato, tipo Glubran 2) è uno dei materiali più diffusamente utilizzati; ha la caratteristica di penetrare nel letto fistoloso (capacità peraltro modulabile mediante variazioni del volume del suo solvente radiopaco oleoso) consentendo di raggiungere il nido; tale capacità gli è conferita dalle caratteristiche di farmacodinamica caratterizzata da una polimerizzazione progressiva a contatto con il sangue durante la migrazione. Se la viscosità non è ottimale i rischi di passaggio del materiale nel circolo polmonare o dell'arresto prossimale del cast non sono trascurabili (esiste anche la possibilità che lo stesso microcatetre utilizzato per il rilascio possa venire incollato). Altre possibili complicanze quali la reazione infiammatoria legata alla polimerizzazione e l'embolizzazione paradossa, rendono l'utilizzo del ciano acrilato una tecnica utilizzabile da operatori esperti.

Il materiale non adesivo (EVOH), utilizzato ampiamente in neuroradiologia interventistica, è un materiale coesivo in grado di determinare, polimerizzando, un "calco" molto consistente del nido. Il suo impiego nelle MAV estese è controverso sia per l'alto costo che per il rischio di indurre neoangiogenesi; è gravato da non

trascurabili rischi di embolizzazione paradossa (determinata prevalentemente dalla tecnica “stop&go” con conseguente ripresa di iniezione in condizione di blocco di flusso). Come la colla, è particolarmente raccomandato nelle procedure prechirurgiche (85, 86).

L’etanolo, infine, utilizzato sotto forma di alcool assoluto al 98%, è da molti anni considerato l’agente embolizzante più efficace per l’effetto “primo passaggio”, ossia la capacità di distruzione dell’endotelio durante il passaggio attraverso il nidus. Tale effetto denaturante determina l’eliminazione della componente recettoriale pro-angiogenetica espressa in membrana e una completa distruzione del nido della MAV (87, 88).

Il vantaggio di questo effetto è la occlusione completa del vaso e la inibizione della secrezione di nuovi fattori angiogenetici che stimolano la neoangiogenesi (87). Le complicanze nell’utilizzo dell’etanolo sono sito-specifici e volume-specifici, con notevoli variazioni: emoglobinuria transitoria, necrosi tissutale limitrofa (cutanea, in primis), le neurolisi (lesione di nervi periferici eventualmente inglobati dalla MAV) e la repentina modificazione dei parametri cardio-respiratori (vasodilatazione, bradicardia, ipertensione polmonare), particolarmente evidente nei soggetti pediatrici. Questa ultima può essere minimizzata sia rispettando il volume massimo somministrabile (1ml/kg) (89), sia mediante il frazionamento dei boli (max. 0.14 ml/etanolo/Kg) (90). I report più recenti, a differenza di quelli datati, dimostrano che le complicanze del trattamento mediante alcolizzazione sono rari, specie se eseguiti da personale con ampia esperienza (91)

Il rapido diffondersi dell’etanolo iniettato può essere eventualmente minimizzato, qualora necessario, mediante:

- a) compressione manuale delle vene efferenti, dove possibile
- b) riduzione del flusso “a tergo” con catetere a palloncino,
- c) occlusione delle vie di scarico mediante coils o tourniquet pneumatico (40). In caso di MAV superficiali (specie quelle di tipo III, arteriolo-venulari) può essere indicata l’iniezione percutanea nel nido.

ALCOLIZZAZIONE PERCUTANEA

Oltre al utilizzo dell’etanolo per embolizzazione transcateretere, può essere utilizzata la tecnica di puntura percutanea diretta della zona di MAV per introdurre l’etanolo. La introduzione dell’ago e il controllo del corretto posizionamento, possono essere guidati da Doppler o Ecodoppler intra procedurale oppure da controllo angiografico iniettando contrasto nell’ago stesso alla comparsa di reflusso. La procedura può essere effettuata anche per localizzazioni in sedi particolari, come la regione peri orbitale (92,) la lingua (93), il naso

e le intraossee; in queste ultime può essere combinata con la applicazione di spirali durante la procedura stessa (94,95).

Anche per questa tecnica, come per quella di alcolizzazione transcateretere, è consigliato di non superare la dose massima di 1 cc/kg, frazionato in più iniezioni. Altri autori consigliano dosi totali minori (0,4 -0,5 ml/kg). Le complicanze di questa tecnica sono meno gravi di quanto si pensava all'inizio, e sono le stesse del trattamento mediante catetere: emoglobinuria transitoria (rara e che regredisce senza esiti), necrosi cutanea (in rari casi anche estesa), lesioni nervose (molto rare e generalmente temporanee), contratture muscolari (in caso di trattamento di MAV intramuscolare), ipertensione polmonare (91,94,95). In rarissimi casi vi è stato exitus. La evoluzione verso una necrosi durante la procedura stessa è imprevedibile perché non sono visibili al momento i segni di sofferenza cutanea. Queste compaiono generalmente dopo alcune ore (aree di cianosi a “macchia di leopardo”): la necrosi vera e propria si manifesta dopo alcuni giorni. L'area di necrosi si delimita e guarisce con medicazioni adeguate. In caso di necrosi, spesso il risultato è una estesa occlusione, anche completa, della MAV. Si sottolinea la importanza di una buona esperienza nella metodica di chi la esegue che riduce nettamente le complicanze.

LASER

Il trattamento laser, superficiale o intralesionale, può essere utile per occludere in maniera mirata aree circoscritte di MAV di dimensioni modeste. La tecnica prevede l'utilizzo di una fibra che può essere applicata sia superficialmente che per via percutanea interstiziale nel contesto della MAV. L'utilizzo di un ecodoppler come guida per individuare con precisione la sede di MAV profonde può essere utile (98,99). Esiste anche la possibilità teorica di applicare il trattamento mirato introducendo la fibra in un catetere (100,98).

CRIOTERAPIA

Recentemente è stata proposto il trattamento mediante crioterapia percutanea in MAV residue dopo trattamento di embolizzazione in regione craniofacciale. La pubblicazione è limitata a 4 casi e necessita di ulteriore validazione (101).

QUESITO 4

Quali trattamenti sono efficaci nelle malformazioni artero-venose?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 4 sono stati analizzati un consenso internazionale di esperti (53), una linea guida (83), otto studi su casistica propria (59,65,66,82,88,91,95,96) una review sistematica (87), e quattro lavori discorsivi (40, 94, 99, 98).

Gli autori sono concordi sulle opinioni in merito alla efficacia delle singole tecniche. Concordano anche sulla individualità del programma terapeutico da proporre al singolo paziente per via della grande variabilità di sede, estensione ed evoluzione della malattia. Non ci sono studi comparativi sulle diverse tecniche; ogni autore illustra la propria casistica con le tecniche a sua disposizione. L'analisi degli studi conclude che per ogni paziente va scelta una specifica strategia terapeutica, mediante un intervento fra quelli elencati oppure anche una combinazione di questi. Anche il timing, in caso di interventi multipli, va deciso caso per caso. La accurata scelta terapeutica dovrà mirare al miglior rapporto fra rischi e benefici. Scopo è quello di ottenere una occlusione o rimozione completa del nido di MAV. Outcome ideale è la scomparsa della patologia. Se la occlusione o rimozione non potrà essere completa, il traguardo è una riduzione parziale con miglioramento importante della sintomatologia. I danni dei differenti interventi possono essere vari: ischemia, necrosi, più o meno estesa, deficit nervoso (molto raro) oppure un improvviso peggioramento della MAV per un fenomeno di attivazione legato all'intervento. In alcuni casi possono manifestarsi anche emorragie gravi. Questo fenomeno è però imprevedibile.

L'intervento, se efficace, ha lo scopo di eliminare la patologia e i sintomi oppure di ridurli in maniera significativa. Questo comporterà un importante miglioramento della qualità di vita del paziente. Le complicanze, difficilmente prevedibili, possono anche portare a un peggioramento delle condizioni del paziente. In caso di peggioramento importante, si potrebbe arrivare a dover procedere a delle amputazioni.

Le varie procedura sono attuabili tecnicamente in gran parte del territorio nazionale. Tuttavia, sia per una scelta del tipo di trattamento che per la sua esecuzione e anche per il timing di procedure combinate, è consigliato la esecuzione in un centro dedicato o comunque con buona esperienza di tipo multidisciplinare nel trattamento delle MAV. Tali centri sono attualmente molto rari nel nostro paese e anche all'estero.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti e non si riscontrano possibili bias.

RACCOMANDAZIONI

Data la grande variabilità delle MAV, la scelta della tecnica terapeutica deve essere fatta specificamente per il singolo caso. Se utile e necessario, possono essere impiegate combinazioni di tecniche.
(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Belov St: Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990 9 (3) 141-146
- 2) Wassef M, Blei F, Adams D. et al and ISSVA Board and Scientific Committee. *Pediatrics* 2015 Jul 136(1):e203-14. Doi: 10.1542/peds.2014-3673. Epub 2015 Jun 8 PMID: 26055853
- 3) Cho SK, Do YS, Shin SW et al: Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther* 2006;13:527-38
- 4) Yakes W, Baumgartner I: Interventional treatment of arteriovenous malformations *Gefaesschirurgie* 2014; 19(04):325-330
- 5) Kennedy WP: Epidemiologic aspects of the problem of congenital malformations. In: Persaud TNV (ed) *Problems of birth defects*. University Park Press, Baltimore, 1977, p. 35 – 52
- 6) Tasnadi G: Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 200-203
- 7) Lee BB: Changing concepts on vascular malformations: no longer enigma. *Ann Vasc Dis* 2008; 1(1): 11-19
- 8) Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations in the brain in adults. *Brain* 2001 124(10): 1900-1926
- 9) Paolacci S, Zulian A, Bruson A et al: Vascular anomalies: molecular bases, genetic testing and therapeutic approaches. *Int Angiol* 2019 april; 38(2):157-70 DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04154-3
- 10) Deukeileneer V, Seront E, Van Damme A et al. Theranostic advances in vascular malformations. *J Invest Dermatol* 2020 apr; 140(4): 756-763. Doi: 10.1016/j.jid.2019.10.001
- 11) Qiao C, Richter GT, Pan W et. al: Extracranial arteriovenous malformations: from beside to bench. *Mutagenesis* 2019; 34: 299-306 doi:10.1093/mutage/gez028
- 12) Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ et al. : Somatic MAP2K1 mutations are associated with extracranial arteriovenous malformation. *Am J Hum Genet* 2017; 100, 546-554 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.018>
- 13) Al-Olabi L, Poloubouthu S, Dowsett K et al. : Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to target therapy. *J Clin Invest* 2018; 128(4): 1496-1508 <https://doi.org/10.1172/JCI98589>
- 14) Gordo G, Rodriguez-Laguna L, Agra N, Mendez P et al: . Constitutional mosaicism in RASA1-related capillary malformation-arteriovenous malformation. *Clin Genet*. 2019 Apr;95(4):516-519
- 15) Konczyk DJ, Goss JA, Smits P et a: Arteriovenous malformation associated with a *HRAS* mutation *Human Genetics* 2019 138:1419-1421 <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02072-y>
- 16) Lapinski PE, Doosti A, Salato V et al.: . Somatic Second Hit Mutation of RASA1 in Vascular Endothelial Cells in Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation. *Eur J Med Genet*. 2018 Jan;61(1):11-16.
- 17) Strandness DE, Sumner DS: Arteriovenous fistula. In: *Hemodynamics for surgeons*. New York, Grune & Stratton, 1975, p. 621
- 18) Lavigne JE, Mesinna LM, Golding MR, Kerr JC, Hobson RW 2nd, Swan KG. Fistula size and hemodynamic events within and about canine femoral arteriovenous fistulas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:551.
- 19) Nakano J. Effect of arteriovenous fistula on the cardiovascular dynamics. *Jpn Hear J* 1971: 12: 392
- 20) Götze CJ, Secknus MA, Strauss HJ et al.: High-output congestive heart failure due to congenital iliac arteriovenous fistula. *Herz* 2006;31:793-7
- 21) Enjolras O, Logeart I, Gelbert F et al: Arteriovenous malformations: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 17-22
- 22) Uller W, Alomari AI, Richter GT: Arteriovenous malformations. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 203-7
- 23) Schobinger R A, Schobinger R A: Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei peripheren Angiodysplasien. *Helv Chir Acta* 1971; 38 (3): 313-220
- 24) Goldman MP, Fitzpatrick RE, Ruiz-Esparza J. Treatment of port-wine stains (capillary malformation) with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Pediatr* 1993;122:71-7

- 25) Horton BT. Hemihypertrophy of Extremities associated with Congenital Arteriovenous Fistula. *JAMA* 1932;98:373.
- 26) Mattassi R, Vaghi M. Vascular bone syndrome – angio-osteodystrophy: current concepts. *Phlebology* 2007; 22: 287-90
- 27) Bluefarb SM, Adams LA, Arteriovenous malformation with angiodermitis. Stasis dermatitis simulating Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1967; 96:176-81
- 28) Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997;24(11):701–710
- 29) Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin* 1998;16 (03):455–488
- 30) Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(03):643–654
- 31) Zou Y, Qiao C, Lin X et al. Clinical course of extracranial arteriovenous malformations. *J CraniofacialSurg* (2020); 31: 372-376
- 32) Laroche JP, Blaise S, Becker F et al.: le groupe de travail de la SFMV (Malformations Vasculaires de la Société Française de Médecine Vasculaire), Nou-Howaldt M, Pichot O, Desmurs-Clavel H et al. Quality Standards for Ultrasonographic Assessment of Peripheral Vascular Malformations and Vascular Tumors. Report of the French Society for Vascular Medicine. 2018 Update] *J Med Vasc*. 2018 Feb;43(1):36-51. doi: 10.1016/j.jdmv.2017.11.004. Epub 2018 Jan 3
- 33) Fey S, Haïne A, Kammer R et al. Haemodynamic characterization of peripheral arterio venous malformation. *Annals of Biomedical Engineering* Vol 45, n°6, June 2017 p. 1449-1461
- 34) Maruno M, Kiyosue H, Tanoue S et al. Renal Arteriovenous Shunts: Clinical Features, Imaging Appearance, and Transcatheter Embolization Based on Angioarchitecture. *J Radiographics*. 2016 Mar-Apr;36(2):580-95. doi: 10.1148/rg.2016150124. Epub 2016 Feb 12.
- 35) Soulez G, Gilbert P, Interventional management of arteriovenous malformations. *Tech Vasc Interventional Rad* 22: 100633 2019 Elsevier
- 36) Samadi K, Salazar GM: Role of Imaging in the Diagnosis of Vascular Malformations *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019 Aug;9(Suppl 1):S143-S151. doi: 10.21037/cdt.2018.08.06
- 37) Lidsky M, Spritzer C, Shortell C. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations. *J Vasc Surg I* 2011;53:131-7
- 38) Markovic JN, Shortell C. Multidisciplinary treatment of extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015 Apr;3(2):209-18 doi: 10.1016/j.jvsv.2014.02.008. Epub 2014 Mar 25.
- 39) Breugem CC, Maas M, Reekers JA, van der Horst CM. Use of magnetic resonance imaging for the evaluation of vascular malformations of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:870-7
- 40) Gilbert P, Dubois J, Giroux MF, Soulez G: New treatment approaches to arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2017; 34:258-271
- 41) Madani H, Farrant J, Chhaya N et al. Peripheral limb vascular malformations: an update of appropriate imaging and treatment options of a challenging condition. *Br J Radiol*. 2015; 88(1047): 20140406> PMCD4651202 doi: 10.1259/brj.20140406
- 42) Tao Q Lv B, Bhatia KS, Qiao B et al: Three-dimensional CT angiography for the diagnosis and assessment of arteriovenous malformations in the oral and maxillofacial region. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38(01): 32-37
- 43) Napoli A, Fleischmann D, Chan FP et al.: Computed tomography angiography: state-of-the-art imaging using multidetector row technology. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(Suppl 1):S32-45
- 44) Lee BB, Mattassi R, Kim BT et al.: Contemporary diagnosis and management of venous and AV shunting malformation by whole body blood pool scintigraphy (WBBPS). *Int Angiol* 2004; 23: 355-367
- 45) Lee BB, Mattassi R, Kim BT, Park JM. Advanced management of arteriovenous shunting malformation with Transarterial Lung Perfusion Scintigraphy (TLPS) for follow up assessment. *Int Angiol* 2005;24:173-84

- 46) Dentici R, Mattassi R: Nuclear Medicine Diagnostics. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment. Springer, 2015 Milan, p. 223 - 236
- 47) Dubois J, Allison M: Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol* 2010; 40(6): 895-905
- 48) Marzella L, Atzei A, Cannavò F et al. Indicazioni diagnostico terapeutiche per le malformazioni vascolari dell'arto superiore: valutazione dell'appropriatezza tra un gruppo di esperti e adozione di linee guida multidisciplinari. *Chirurgia della Mano* 2016; vol. 53(3): 77-87
- 49) Stockman D.L.- *Diagnostic Pathology Vascular*- Elsevier Press 2016
- 50) Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D et al.- *Pathologica*. 2017 Mar;109(1):47-59.
- 51) WHO Classification of tumour- 5th Edition – Soft Tissue and Bone Tumours – WHO 2019
- 52) Frey S, Cantieni T, Vuillemin N, et al. Angioarchitecture and hemodynamics of microvascular arteriovenous malformations - *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203368. doi:10.1371/journal.pone.0203368: e Collection 2018.PMID: 30192812
- 53) Vercellio G, Frigerio A. "Congenital Vascular Malformations" In: Settembrini P, editor. *Vascular Surgery. Why When How*. Torino: Minerva Medica; 2017: 86-93
- 54) Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP et al: International Union of Angiology. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA) – 2013. Current concept on the management of arteriovenous malformations. *Int Angiol*. 2013 feb; 32(1): 9 – 36
- 55) Johnson A, Richter G: Surgical considerations in vascular Malformations. *Tech Vasc Intervent Rad*. 2019; 22: 1 - 8
- 56) Lee BB, Villavicencio L. General considerations. Congenital vascular malformations. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. *Rutherford's vascular surgery*. 7th edition. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2010. p. 1046-64
- 57) Stillo F. Anomalie arterto-venose. In: Settacci C: *Trattato di Chirurgia Vascolare*. Minerva Medica, Torino.2012 Cap. 19, p. 473-90
- 58) Liu AS, Mulliken JB, Zurakowsky D et al: Extracranial arteriovenous malformations. Natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg* 2010: 125:1185-1194
- 59) Wohlgemuth WA, Muller-Wille R, Teusch VI et al: The Retrograde Transvenous Push-Through Method: A Novel Treatment of Peripheral Arteriovenous Malformations with Dominant Venous Outflow. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:623-631 doi 10.1007/s00270-015-1063-x
- 60) Nassiri N, Cirillo-Pen NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Surg* 2015; 62:1667-76
- 61) Jin YB, Yang Xi, Hua C et al. Ethanol embolotherapy of refractory chronic skin ulcers caused by arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 107-113
- 62) Colletti G, Biglioli F, Ierardi AM et al: SECg Staging System: a new approach to the management of arteriovenous malformations of the head and neck. *J Cardiovasc Surg* 2020 1-4
- 63) Lidsky ME, Markovic JN, Miller MJ, Shortell CK: Analysis of the treatment of congenital vascular malformations using a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg* 2012 Nov; 56(5): 1355-62. doi: 10.1016/j.vs.2012.04.066. Epub 2012 Sept 19
- 64) Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, Mattassi R, Hyon WS. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg* 2004; 39(3): 590-600
- 65) Goldenberg DC, Hiraki PY, Caldas JG et al. Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a series of 31 patients. *Plastic Reconstr Surg* 2015
- 66) Kitagawa A, Yamamoto T, Matsunaga N et al. Polidocanol sclerotherapy combined with Transarterial embolization using *n*-Butyl cyanoacrylates for extracranial arteriovenous malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018 41: 856-866
- 67) Loose DA. Combined therapy in arteriovenous malformations (Surgery and interventional radiology). *Phlebol Rev* 2005;13:51-8

- 68) Markovic JN, Shortell C. Multidisciplinary treatment of extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015 Apr;3(2):209-18 doi: 10.1016/j.vsv.2014.02.008. Epub 2014 Mar 25
- 69) Wu JK, Bisdorff A, Gelbert F, Enjolras O, Burrows PE, Mulliken JB: Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management and outcome. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 985-95
- 70) Slaba S, Herbretau D, Jhaveri HS et al. Therapeutic approach to arteriovenous malformations of the tongue. *Eur Radiol* 1998; 140: 773-8
- 71) Deukeileneer V, Seront E, Van Damme An et al. Theranostic advances in vascular malformations. *J Invest Dermatol* 2020 apr; 140(4): 756-763. Doi: 10.1016/j.jid.2019.10.001
- 72) Gabeff R, Boccara O, Soupre V et al. Efficacy and tolerance of Sirolimus (Rapamycin) in arteriovenous malformations in children and adults. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 1105-09
- 73) Freixo C, Ferreira V, Martins J et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: a systematic review. *J Vasc Surg* 2020; 71: 318-27
- 74) Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 2016;137(2): e20153257.
- 75) Colletti G, Dalmonte P, Moneghini L, et al. Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations. *Med Hypotheses* 2015;85(3):298–302.
- 76) Al-Olabi L, Polobuthu S, Dowsett K et al: mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations with respond to targeted therapy. *J Clin Invest* 2018; 128(4):1469-1508. <https://doi.org/10.1172/JCI98589>
- 77) Di Giuseppe P: Treatment of vascular malformations of the hand. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: Hemangiomas and vascular malformations. Springer, Milan, 2015, p.379 - 386
- 78) Mattassi, R, Vaghi M: Pelvic vascular malformations. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M: Hemangiomas and vascular malformations. Springer, Milan, 2015, p. 407 - 416
- 79) Vercellio G, Baraldini V. Fistole artero-venose. In: Dionigi R. *Chirurgia basi teoriche e chirurgia generale*. Milano: Elsevier-Masson; 2006: 1017-22
- 80) Ding W, Chen H, Lin X, Hu X: Dynamic brow restoration using a soft tissue expander in adult patients with arteriovenous malformation. *Ann Plast Surg* 2020;84: 397-401
- 81) Ferreira M, Goldenberg C, Kharmandayan V, Gemperli R: Management of arteriovenous malformations of the ear: a protocol for resection and reconstruction. *Laryngoscope*; 2019, 00: 1-5
- 82) Conway AM, Qato K, Drury J et al.: Embolization techniques for high-flow arteriovenous malformations with a dominant outflow vein. *J Vasc Surg: venous and Lymph Dis* 2015;3:178-183
- 83) Mimura H, Akita S, Fujino A et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017 *Jpn J Radiol* 2020; 38(4): 287-342
- 84) Jackson JE, Mansfield AO, Allison DJ. Treatment of high-flow vascular malformations aided by flow occlusion techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:323-8
- 85) Velat GJ, Reavey-Cantwell JF, Sstrom C et al.: Comparison of N-butyl cyanoacrylate and onyx for the embolization of intracranial arteriovenous malformations: analysis of fluoroscop and procedure times. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):ONS73-8; discussion ONS78-80
- 86) Loh Y, Duckwiler GR. Onyx Trial Investigators. A prospective multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg* 2010;113:733-41
- 87) Prasetyono TO, Kreshanti P. Efficacy of intra-lesional alcohol injection as alternative and/or complementary treatment of vascular malformations: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(07):1071–1079
- 88) Do YS, Yakes WF, Shin SW, et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology* 2005; 235(02):674–682
- 89) Yakes WF, Pevsner P, Reed M et al.: Serial embolizations of an extremity AVM with alcohol via direct puncture. *AJR* 1986;146:1038-44
- 90) Shin BS, Do YS, Lee BB et. Al.: Multistage ethanol sclerotherapy of soft- tissue arteriovenous malformations: effect on pulmonary arterial pressure. *Radiology* 2005;235:1072-7

- 91) Su L, Wang D, Han et al.: Absolute ethanol embolization of infiltrating extracranial arteriovenous malformations in the head and neck. *Eur J Endovasc Surg* 2015; 50:114-121
- 92) Su L, Jia RB, Wang D-M et al: Absolute ethanol embolization of arteriovenous malformations of the periorbital region. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:632-641
- 93) Zheng L, Su L, Wang D et al: Ethanol embolization of lingual arteriovenous malformation: positive experience in 52 patients. *J Vasc Surg* 2019
- 94) Do YS, Park KB: Special consideration for intraosseous arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol* 2017;34: 272-279 doi: 10.1055/s-0037-1605368 ISSN 0739-9529
- 95) Yang XT, Su L, X Fan XD: Intraosseous Arteriovenous Malformations in the Extremities Managed with Coils and Absolute Ethanol Treatment. *Ann Vasc Surg* 2020 may; 65: 152-59 doi: 10.1016/j.avsg.2019.11.022 Eub 2019 Nov 16. PMID: 31743786
- 96) Jin YB, Yang X, Hua C et al: Ethanol embolotherapy for the management of refractory chronic skin ulcers caused by arteriovenous malformations. *J Vascinterv Radiol* 2018; 29:107-113 doi.org/10.1016(j.jvir.2017.09.013
- 97) Wiegand S, Tiburtius J, Zimmermann AP et al. Localization and treatment of lingual venous and arteriovenous malformations. *Vascular Medicine* 2014; 19(1): 49-53
- 98) Hintringer T. Treatment of haemangiomas and vascular malformations with the neodymium-YAG laser-strategy and results in over 2000 cases. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2009;41:83-7
- 99) Berlien H-P: laser treatment in vascular malformations. In Mattassi R, Loose DA, Vaghi M eds: *Hemangiomas and vascular malformations*. Springer, Milano 2015 p. 291-306
- 100) Urban P, Poetke M, Mueller U et al. Interstitial ND:YAG laser treatment of vascular malformations controlled by color coded duplex sonography (CCDS). *Med Laser Appl* 2011: 26: 85
- 101) Woolen S, Gemmette J. Treatment of residual facial arteriovenous malformations after embolization with percutaneous cryotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1570-1575

LINEE-GUIDA MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE

Autori: Vittoria Baraldini, Elisa Cattaneo, Francesco Causin, Riccardo Cavalli, Giacomo Colletti, Andrea Diociauti, May El Hachem, Laura Moneghini, Fabio Giuseppe Pagella, Luigina Spaccini

Co-autori: Maria Aguglia, Enza Lucia Castronovo, Elena De Lorenzi, Elena Fontana, Elena Gusson, Jessica Lanza, Roberta Lizzio, Maria Margherita Mancardi, Nicola Adriano Monzani, Erica Rosina, Alfredo Zocca

INTRODUZIONE

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 Vascolari Complesse (MVC) o Sindromiche, il cui inquadramento nosologico è stato riesaminato in base alle recenti acquisizioni genetiche⁽¹⁾.

Si caratterizzano per alcune peculiarità:

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

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

L'uso della terminologia tradizionale applicata in modo scorretto è stata ed è ancora fonte di confusione ed ambiguità anche a causa della sovrapposizione 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⁽²⁻⁴⁾. Studi recenti hanno infatti sottolineato l'inaffidabilità delle casistiche nelle quali i criteri distintivi tra le sindromi non fossero stati correttamente applicati^(5,6). L'anomalia vascolare in questi quadri malformativi può non essere la caratteristica prioritaria⁽⁷⁾. Un elemento comune a molte sindromi è l'ipertrofia/gigantismo scheletrico e di altre componenti tissutali, definibile nella terminologia anglosassone come *overgrowth*.

QUESITO 1

Qual è il percorso raccomandato ai fini del corretto inquadramento diagnostico e della certificazione della malattia rara nelle malformazioni vascolari complesse?

Le seguenti raccomandazioni sono di buona pratica clinica e basate sull'esperienza del panel. Esse non sono supportate da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti i quesiti specifici.

RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE

- **Data la complessità e la rarità delle forme sindromiche è indicato che l'inquadramento diagnostico venga effettuato presso un Centro di Riferimento – Struttura specializzata in Anomalie Vascolari.**
 - **Su richiesta dello Specialista è indicato completare l'esame clinico-anamnestico con indagini diagnostiche radiologiche non-invasive mirate (es: Ecocolordoppler, RX, RMN, angio-TAC, linfoscintigrafia). Il timing raccomandato per alcune indagini strumentali potrà differire in base alla necessità di eseguire tali indagini in sedazione anestesiológica durante l'età pediatrica.**
 - **Il counseling genetico e gli esami genetico-molecolari su prelievo biotico del tessuto patologico e/o su sangue periferico potrebbero essere indicati ai fini del corretto inquadramento e della certificazione della malattia rara.**
 - **E' indicato che l'esame istopatologico del materiale prelevato in corso di procedure chirurgiche venga analizzato da Personale esperto per una corretta refertazione e classificazione dell'anomalia vascolare.**
- (Raccomandazioni di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)*

QUESITO 2

Qual è il percorso raccomandato ai fini di una corretta gestione terapeutica delle malformazioni vascolari complesse?

Le seguenti raccomandazioni sono di buona pratica clinica e basate sull'esperienza del panel. Esse non sono supportate da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti i quesiti specifici.

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE/GESTIONALI

- **Le indicazioni terapeutiche non sono standardizzabili per i pazienti affetti da MVC: è indicato che per ciascun paziente venga elaborato un piano terapeutico individuale sulla base della complessità del quadro clinico e dei distretti anatomici interessati dalla patologia malformativa.**
- **E' indicato il coinvolgimento multidisciplinare di tutti gli Specialisti dei distretti anatomici interessati dalla malformazione.**
- **E' indicato eseguire procedure interventistiche precoci ai fini del mantenimento della qualità di vita del paziente, della prevenzione e/o del contenimento della spontanea progressione della malformazione.**
- **E' indicata una gestione multidisciplinare con ricorso a tutte le possibili modalità di trattamento.**
- **In presenza di sintomatologia clinica secondaria e/o di deformità clinicamente evidenti e ingravescenti, non responsive ai trattamenti standard, potrebbe essere indicato il ricorso a nuove terapie sistemiche a bersaglio molecolare ("targeted therapies") somministrate off-label.**
- **In presenza di dolore cronico/deficit funzionale/dismorfismo clinicamente rilevanti è indicato un supporto psicologico.**
- **Per le famiglie dei pazienti affetti da Malattie Vascolari Complesse di tipo Sindromico potrebbe essere indicata l'iscrizione ad un'associazione che raggruppa le famiglie dei pazienti affetti dalla stessa patologia (ove presente) in modo da ottenere un beneficio psicologico e un supporto nel reperire informazioni utili alla gestione della malattia.**

(Raccomandazioni di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

CLASSIFICAZIONE

Le malformazioni complesse possono essere suddivise in 2 grandi gruppi:

Gruppo A Associate ad ipertrofia e/o gigantismo	Gruppo B Non associate ad ipertrofia e/o gigantismo
1. <i>Klippel-Trenaunay</i> (KTS)	1. <i>Sindrome di Sturge-Weber</i>
2. <i>CLOVES</i>	2. <i>Sindrome di Osler-Weber-Rendu</i> (OWR) o <i>Teleangectasia Emorragica Ereditaria</i> (HHT)
3. <i>CLAPO</i>	3. <i>Sindrome di Cobb</i>
4. <i>Anomalia fibro-adiposa</i> (FAVA)	4. <i>Sindrome Blue Rubber Bleb Noevus</i> (BRBN)
5. <i>Malformazione Capillare Diffusa con Ipertrofia</i> (DCMO)	5. <i>Sindrome di Maffucci</i>
6. <i>Macrocefalia-Malformazione Capillare</i> (M-CAP o M-CM)	6. <i>Sindrome con malformazioni capillari-malformazioni artero-venose</i> (CM-AVM)
7. <i>Parkes Weber</i> (PKWS)	7. <i>Microcefalia-Malformazione Capillare</i> (MIC-CAP)
8. <i>Proteus</i> (PS)	8. <i>Cutis Marmorata Teleangectasica Congenita</i> (CMTC)

CRITERI DISTINTIVI

Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo A

Le prime sei condizioni in elenco nel Gruppo A rientrano nel capitolo delle patologie da mutazione del gene *PIK3CA*: ***PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)***.

L'acronimo PROS, *PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum*, include un gruppo di condizioni congenite o ad esordio precoce con fenotipo molto eterogeneo, caratterizzate dalla presenza di varianti patogenetiche attivanti, somatiche, del gene *PIK3CA* condizionanti iperaccrescimento segmentale o "a mosaico". Nello spettro di presentazione delle PROS si distinguono due gruppi in base a criteri clinici: il gruppo PROS-A (in cui si associano due o più anomalie congenite) ed il gruppo PROS-B (in cui è presente una sola anomalia isolata)³. Lo spettro di anomalie congenite caratterizzanti il gruppo PROS-A comprende: iperaccrescimento segmentale, malformazione vascolare (capillare, venosa, artero-venosa, linfatica) e nevo epidermico.

L'insorgenza di varianti patogenetiche nel gene *PIK3CA* (mutazioni *gain of function*) comporta l'incremento dell'attività enzimatica del fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3K) con conseguente disregolazione della via di segnale *PI3K-AKT-mTOR* con effetti secondari sulla crescita cellulare, l'apoptosi e l'angiogenesi⁽⁸⁾. Le

mutazioni somatiche per definizione sono casuali ed avvengono dopo il concepimento, coinvolgendo solo una parte di tessuti del soggetto. Con il termine di mosaicismo somatico si intende la presenza nello stesso individuo di due popolazioni cellulari che si distinguono dal punto di vista genetico, derivate da una mutazione post-zigotica: una linea cellulare è interessata dalla mutazione ed una linea cellulare ne è priva. Queste mutazioni non coinvolgono la linea germinale, come dimostrato dal fatto che esse si riscontrano nei campioni di tessuto affetto dalla malformazione e non si riscontrano nel sangue periferico dello stesso soggetto o nei tessuti non interessati dalla malformazione.

Le mutazioni a mosaico del gene *PIK3CA* sono correlate a quadri clinici differenti che tuttavia condividono alcune caratteristiche principali:

- esordio congenito o nella primissima infanzia
- caso sporadico e non familiare
- distribuzione delle lesioni a mosaico
- iperaccrescimento che può coinvolgere diversi tessuti: il tessuto osseo e/o i tessuti molli (il muscolo, il tessuto adiposo, la cute, il tessuto nervoso)
- la severità dell'iperaccrescimento può variare dal coinvolgimento di un singolo distretto (ad es: macrodattilia) sino al gigantismo di un intero emisoma
- la manifestazione cutanea del mosaicismo può determinare la formazione di una malformazione capillare e/o di un nevo epidermico

Lo spettro PROS-A include le seguenti condizioni:

1. **Klippel-Trenaunay Syndrome**
2. **Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal (CLOVES) syndrome**
3. **CLAPO (Lower Lip CM- Face and neck LM – asymmetry and partial/generalized overgrowth)**
4. **FAVA (Fibroadipous Vascular Anomaly)**
5. **Diffuse Capillary Malformation with Overgrowth (DCMO)**
6. **Megalencephaly-Capillary Malformation (MCAP or M-CM)**
7. **Fibroadipose hyperplasia or Overgrowth (FAO)**

8. Hemihyperplasia Multiple Lipomatosis (HHML)
9. Fibroadipose Infiltrating Lipomatosis / Facial Infiltrative Lipomatosis
10. Dysplastic Megalencephaly (DMEG)

Le prime sei condizioni in elenco, che si classificano come PROS-A e rientrano nel capitolo delle MVC (Gruppo A), verranno descritte nel dettaglio a seguire.

Per alcune malformazioni del gruppo PROS è stata descritta un' aumentata incidenza di tumori di Wilms⁽⁹⁾ nei primi anni di vita.

QUESITO 3

Esiste un' aumentata incidenza di neoplasie nei pazienti affetti da sindrome PROS?

Poiché non vi sono pubblicazioni sufficienti per rispondere a tale quesito, la decisione di intraprendere o meno la sorveglianza oncologica è lasciata al clinico sulla base del dato genetico e delle caratteristiche cliniche del paziente.

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti con diagnosi clinica e/o molecolare di PROS potrebbe essere indicato eseguire uno screening ecografico periodico dalla nascita fino ai 7 anni di vita ai fini della sorveglianza oncologica.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel: Grado GPP)

RASAI-Related disorders

La sindrome di Parkes Weber (PKWS, gruppo A) e la sindrome con malformazioni capillari-malformazioni arterovenose (CM-AVM, gruppo B) rientrano nel capitolo delle patologie da mutazione del gene *RASAI*: *RASAI-Related disorders*.

La proteina codificata dal gene *RASAI* è implicata nello sviluppo vascolare come regolatrice della proliferazione e differenziazione cellulare⁽¹⁰⁾.

Mutazioni in eterozigosi del gene *RASAI* sono causative di CM-AVM con modalità di trasmissione autosomica dominante, mentre nella sindrome di PKWS le mutazioni identificate sono somatiche, a mosaico. Il fenotipo della sindrome di PKWS è principalmente caratterizzato dalla presenza di una estesa malformazione capillare

cutanea a livello di una estremità associata ad iperaccrescimento della stessa con coinvolgimento del tessuto osseo e molle e da lesioni arterovenose ⁽¹⁰⁾.

Le principali caratteristiche cliniche della sindrome CM-AVM sono invece la presenza di malformazioni capillari cutanee multifocali associate, nel 30% circa dei casi, a lesioni vascolari ad alto flusso, malformazioni arterovenose che possono interessare il distretto cutaneo, sottocutaneo, intramuscolare, osseo e cerebrale ⁽¹⁰⁾.

Recentemente è stato proposto anche per la sindrome CM-AVM, per spiegarne la sua eterogeneità fenotipica, il meccanismo genetico basato sul second hit. Per alcuni di questi pazienti è stata dimostrata la presenza della mutazione in eterozigosi nella linea germinale in combinazione con un secondo evento mutazionale somatico, a carico dell'allele normale, nella lesione vascolare (second-hit hypothesis)^(11,12).

In ultimo, nel 2019 Gordo et al. hanno descritto due pazienti con diagnosi clinica di CM-AVM e mosaicismo costituzionale per *RASA1* definito come la presenza di una variante a mosaico in tutti i tipi cellulari di uno stesso individuo. Ulteriori studi saranno tuttavia necessari per confermare tale ipotesi ⁽¹³⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Mattassi, R., Loose, D. A., & Vaghi, M. (Eds.). (2015). Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment. Springer.
2. Antignani, P. L., Baraldini, V., Baumgartner, I., Berlien, P., Blei, F., & Carrafiello, G. (2014). ISVI-IUA Consensus Document. *Int Angiol.*
3. Stillo, F., Baraldini, V., Dalmonte, P., El Hachem, M., Mattassi, R., Vercellio, G., ... & Diociaiuti, A. (2015). Vascular Anomalies Guidelines by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 34(2 Suppl 1), 1.
4. Linee guida SICVE 2015. 11. Anomalie vascolari. Stillo F, Amato B, Baraldini V, Bianchini G, Dalmonte P, Gandolfo C, El Hachem M, Mattassi R, Rollo M, Vaghi M, Vercellio G. *The Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2015, Sett; vol 22, suppl 2, N 3: 139-158*
5. Turner J.T., Cohen M.M., and Biesecker L.G. Reassessment of the Proteus Syndrome Literature: Application of Diagnostic Criteria to Published Cases *American Journal of Medical Genetics 2004;130A:111–122*
6. Alomari A.I., Orbach D.B. Mulliken G.B., Bisdorff A., Fishman S.J, Norbash A., Alokaili L., Lord D.J, Burrows P.E Klippel-Trenaunay Syndrome and Spinal Arteriovenous Malformations: An Erroneous Association. *Am J Neuroradiol 2010; 31:1608 –1612*
7. Moneghini, L., Sangiorgio, V., Tosi, D., Colletti, G., Melchiorre, F., Baraldini, V., ... & Bulfamante, G. (2017). Head and neck vascular anomalies. A multidisciplinary approach and diagnostic criteria. *Pathologica*, 109(1), 47-59.
8. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, Ezaki M, Dobyns W, Biesecker LG. 2015. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet Part A 167A:287–295.*
9. Peterman CM, Fevurly RD, Alomari AI, et al. Sonographic screening for Wilms tumor in children with CLOVES syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12).
10. Laurence M Boon et al.; *RASA1*: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Current Opinion in Genetics & Development 2005, 15:265–269*

11. Nicole Revencu et al.; RASA1 Mutations and Associated Phenotypes in 68 Families with Capillary Malformation–Arteriovenous Malformation. HUMAN MUTATION, Vol. 34, No. 12, 1632–1641, 2013
12. Nicole Revencu et al.; RASA1 mosaic mutations in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation. J Med Genet 2019;0:1–5
13. Gema Gordo et al.; Constitutional mosaicism in RASA1-related capillary malformation-arteriovenous malformation. Clinical Genetics. 2019;95:516–519.

1.A - SINDROME DI KLIPPEL TRENAUNAY

DEFINIZIONE

La sindrome di Klippel-Trenaunay è una malformazione vascolare complessa di tipo capillaro-venoso-linfatico con interessamento di uno o più arti e possibile estensione al tronco con coinvolgimento genitale, pelvico e viscerale. La SKT è più frequentemente unilaterale (85-95% dei casi) e coinvolge soprattutto l'arto inferiore (90% dei casi). E' caratterizzata dalla presenza di un'associazione di anomalie che interessano i tessuti cutaneo, sottocutaneo, muscolare e scheletrico osteo-articolare della regione interessata: lesioni cutanee (malformazione capillare, angiokeratomi), anomalie del circolo venoso superficiale e talvolta profondo (varicosità superficiali atipiche, insufficienza venosa cronica, atresia del circolo venoso profondo), ipertrofia o ipotrofia dell'arto coinvolto, linfedema.

Se presenti microfistole artero-venose periferiche nel distretto coinvolto il quadro clinico si configura come Sindrome di "Klippel-Trenaunay-Weber" o "Parkes-Weber".

EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza: si stima che la SKT colpisca almeno 1 persona su 100.000 in tutto il mondo. Nella maggior parte dei casi è una malattia sporadica senza predilezione di sesso o di etnia. E' compresa nell'elenco delle malattie rare: codice di esenzione RN1510.

EZIOPATOGENESI

La sindrome di Klippel-Trenaunay è una condizione su base genetica, appartenente al gruppo di condizioni definite come "PIK3CA Related Overgrowth Spectrum" (abbreviato nell'acronimo PROS). È causata da varianti patogenetiche attivanti (gain of function), a mosaico, nel gene *PIK3CA*. La presenza di tali varianti patogenetiche determina l'attivazione dell'attività enzimatica del fosfatidil inositolo 3 chinasi (PI3K) con conseguente disregolazione della via di segnale PI3K-AKT-mTOR ed effetti secondari sulla crescita cellulare, l'apoptosi e l'angiogenesi ^(1,2).

QUADRO CLINICO

La SKT è caratterizzata dalla seguente triade diagnostica:

- 1) Malformazione capillare cutanea estesa alla quasi totalità di un arto inferiore (più raramente superiore), con distribuzione a carta geografica e rispetto della linea mediana, spesso associata ad angiocheratomi ipertrofici o microvescicolazioni linfatiche superficiali con il caratteristico aspetto *"a uova di salmone"*;
- 2) Anomalie del circolo venoso superficiale e/o profondo: varicosità o ectasie venose superficiali, vena marginale embrionaria di Servelle persistente (presente nel 55% dei casi), vene perforanti in sede atipica, atresia/ipoplasia del circolo venoso profondo. Le varicosità sono presenti fino al 95% dei casi, solitamente si evidenziano sulla faccia laterale dell'arto colpito dalla malattia e possono essere responsabili dell'insorgenza di complicanze severe come il tromboembolismo venoso;
- 3) Ipertrofia (gigantismo) dell'arto interessato dalla malformazione vascolare con conseguente dismetria funzionale⁽³⁾. Più raramente si osserva al contrario un'ipotrofia dell'arto inferiore affetto (fenomeno di "Servelle-Martorelle").

Nel 30% dei casi presenta estensione intrapelvica con coinvolgimento degli organi viscerali, in particolar modo del colon discendente, sigma e retto nonché dell'uretra e della vescica. La componente viscerale si manifesta solitamente sotto forma di emorragia intestinale o vescicale. Il coinvolgimento degli organi genitali interni nelle donne costituisce un fattore di rischio in gravidanza. La sindrome presenta un decorso clinico evolutivo di tipo ingravescente nel corso della vita. Si può associare a coagulopatia cronica da consumo tipo LIC (localized intravascular coagulopathy), correlata all'attivazione cronica locale dei fattori della coagulazione secondaria alla stasi venosa intralesionale e caratterizzata da elevati valori dei d-dimeri di fibrina e ridotti valori di fibrinogenemia⁽⁴⁾.

DIAGNOSI

L'esame Ecocolordoppler dell'arto interessato dalla malformazione vascolare rappresenta l'esame di primo livello utile per la valutazione dei pazienti con clinica suggestiva per SKT e gioca un ruolo fondamentale anche nella pianificazione dell'iter terapeutico.

In particolare l'Ecocolordoppler permette:

- di riconoscere o escludere la presenza di anomalie del circolo venoso superficiale e profondo (atresia/ipoplasia dell'asse venoso profondo femoro-popliteo, persistenza della vena marginale embrionaria di Servelle, presenza di vena perforanti incontinenti in sedi atipiche, presenza di incontinenza venosa profonda su base displasica⁽⁵⁾);
- di riconoscere o escludere la presenza di shunts artero-venosi consentendo la diagnosi differenziale con la sindrome di Parkes Weber.

L'inquadramento diagnostico nella SKT si avvale inoltre dei seguenti esami strumentali ^(6,7):

- Risonanza Magnetica Nucleare con mezzo di contrasto (RMN con mdc): che completa l'Ecocolordoppler per una miglior definizione anatomica del coinvolgimento dei tessuti profondi ed è fondamentale per lo studio delle malformazioni splanchniche. La RMN si pone come mezzo di diagnosi specifico per lo studio delle infiltrazioni intra-articolari⁽⁸⁾.
- Radiografia (RX) comparata degli arti: per lo studio ed il monitoraggio della dismetria degli arti inferiori in particolare durante l'età evolutiva. In presenza di dismetria degli arti inferiori funzionalmente rilevante è indicato un attento follow-up ortopedico durante l'età evolutiva ai fini di una correzione precoce del difetto mediante epifisiodesi o altri interventi precoci correttivi, preferibili alla correzione tardiva della dismetria mediante intervento di Ilizarov.
- Counseling genetico ed esame genetico-molecolare su campione bioptico prelevato nella sede della malformazione vascolare per la ricerca di mutazioni a mosaico nel gene PIK3CA⁽⁹⁾.
- Gait Analysis o Analisi del cammino per la valutazione fisiologica del deficit deambulatorio.
- Linfoscintigrafia per lo studio del sistema linfatico superficiale e profondo.
- Rettosigmoidoscopia, Uretro-Cistoscopia: questi esami endoscopici sono importanti in caso di emorragie sia intestinali che urinarie.
- Spirometria/prove di funzionalità respiratorie per la diagnosi precoce di ipertensione polmonare.
- La Flebografia ascendente per venopuntura distale ed iniezione di mdc viene talvolta effettuata in casi selezionati per lo studio del circolo venoso profondo.

TRATTAMENTO

La terapia della SKT si avvale di due opzioni:

1 - La gestione conservativa mirata al trattamento dei sintomi, al contenimento dell'evoluzione peggiorativa spontanea ed alla prevenzione delle complicanze correlate all'ipertensione venosa distale: elastocompressione su misura⁽¹⁰⁾, ausili ortopedici (scarpe-plantari) per la correzione della dismetria fra gli arti inferiori⁽¹¹⁾ e dell'appoggio plantare, linfo-drenaggio manuale per il trattamento del linfedema distale.

Nonostante il basso livello di evidenze scientifiche, l'elastocompressione rappresenta l'opzione di prima scelta per il contenimento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica nella SKT.

2 - Le terapie invasive: scleroterapia, laserterapia e chirurgia⁽¹²⁾.

Le terapie invasive nella SKT includono:

- trattamento delle varicosità displasiche superficiali e della vena embrionaria marginale di Servelle mediante metodiche diversificate in base al quadro clinico (scleroterapia; trattamento laser endovascolare EVLT; legatura e sezione chirurgica/stripping): tali procedure sono indicate solo in caso di pervietà del circolo venoso profondo⁽¹³⁾. In caso di atresia del circolo venoso profondo è necessaria un'attenta valutazione preoperatoria del circolo venoso compensatorio;
- scleroembolizzazione delle malformazioni venose extratronicolari;
- fotocoagulazione laser transcutanea delle malformazioni capillari, degli angiocheratomi e delle vescicolazioni linfatiche cutanee "a uova di salmone";
- epifisiodesi per il contenimento dell'ipertrofia diafisaria nell'arto ipermetrico: indicato in casi di dismetria fra gli arti maggiore di 2 cm.

Nel caso di malformazione vascolare complessa associata ad overgrowth, anche in assenza di attuale sintomatologia clinica, è indicato eseguire procedure interventistiche invasive ai fini del mantenimento della qualità di vita del paziente, della prevenzione e/o del contenimento della spontanea progressione della malformazione. Il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia o scleroembolizzazione è efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)^(14, 15).

L'EVLT con laser a diodi 810 nm rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT in associazione alle altre strategie terapeutiche (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia)⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Le nuove acquisizioni in campo farmaco-genetico hanno dimostrato l'efficacia dei farmaci inibitori del pathway m-TOR nelle sindromi PROS. Pertanto l'utilizzo off-label della Rapamicina (Sirolimus) nel trattamento della SKT è giustificato ai fini del controllo del dolore cronico, della correzione della coagulopatia cronica e del trattamento della componente linfatica microcistica⁽²¹⁾.

COMPLICANZE

Le principali cause di morbilità nella SKT includono: trombosi venose superficiali (14%) e profonde (4%), embolia polmonare (2%)^(22,23), celluliti infettive (10%), ulcere cutanee secondarie a ipertensione venosa distale e sanguinamento degli angiocheratomi cutanei.

La frequente insorgenza di fenomeni tromboembolici si correla ad un aumentato rischio di ipertensione polmonare secondaria (20%) fino alla formazione di aneurismi arteriolarari polmonari⁽²⁴⁾.

Il coinvolgimento articolare, in particolare del ginocchio, può comportare una degenerazione cronica di tipo artrosico precoce⁽²⁵⁾.

La gravidanza nelle pazienti affette da SKT determina un aggravamento dei sintomi e potrebbe determinare un incremento del rischio trombo-embolico e di sanguinamento post-partum. E' pertanto necessaria una profilassi antitrombotica^(26,27).

Nel caso di dolore cronico/deficit funzionale clinicamente rilevanti è indicato un supporto psicologico a causa del distress psico-sociale secondario⁽²⁸⁾. Complicanze psichiatriche quali depressione e ansia correlate al dolore e alla gravità della malattia (impotenza funzionale) possono inficiare la qualità della vita in questi pazienti⁽²⁹⁾.

Non esiste un'aumentata prevalenza di neoplasie maligne embrionali nei pazienti affetti da SKT⁽³⁰⁾.

QUESITO 1

Quali sono le indagini strumentali necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti con clinica suggestiva per SKT?

Ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti che presentano reperti clinici suggestivi per SKT (malformazione capillare, ipertrofia, varicosità displasiche con interessamento di un arto inferiore) è opportuno indagare l'anatomia del circolo venoso superficiale e profondo.

L'esame Ecocolordoppler rappresenta l'esame strumentale di prima scelta in quanto fornisce informazioni anatomiche ed emodinamiche, non è invasivo e gioca un ruolo fondamentale anche nella pianificazione dell'iter terapeutico.

L'esame Ecocolordoppler è un esame operatore-dipendente: pertanto è auspicabile che venga effettuato da un operatore esperto nel contesto di un Centro di Riferimento per le Malformazioni Vascolari.

Qualora le informazioni fornite dalla diagnostica Ecocolordoppler non fossero dirimenti è indicato procedere a completamento diagnostico con esami radiologici strumentali di secondo livello, in particolare la RMN con mdc.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 sono stati individuati in letteratura 2 revisioni narrative^(6,11) e 1 case series⁽⁷⁾ che descrivono pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay e che hanno definito che l'Ecocolordoppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente. Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti con clinica suggestiva per SKT è indicato eseguire l'Ecocolordoppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico.

L'esame non è invasivo ed i danni derivanti da un incompleto inquadramento diagnostico della SKT sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti dall'esame diagnostico necessario per il corretto inquadramento. Inoltre l'esame ha una rilevanza significativa nella pianificazione dell'iter terapeutico.

L'impatto della diagnostica Ecocolordoppler è accettabile per i pazienti e familiari.

La diagnostica Ecocolordoppler dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti. Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias.

RACCOMANDAZIONE

In pazienti con clinica suggestiva per SKT è indicato eseguire l'Ecocolordoppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4)

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da SKT con dismetria degli arti inferiori è indicato un follow-up radiografico ai fini di una correzione precoce del difetto?

In presenza di dismetria degli arti inferiori funzionalmente rilevante è indicato un attento follow-up ortopedico, mediante radiografia comparativa degli arti inferiori, durante l'età evolutiva ai fini di una correzione precoce del difetto mediante epifisiodesi o altri interventi precoci correttivi, preferibili alla correzione tardiva della dismetria mediante intervento di Ilizarov.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 sono stati individuati in letteratura 3 case series^(11,16,25) e 3 revisioni narrative^(3, 12,14) che descrivono la necessità di eseguire un follow-up radiologico durante l'età evolutiva al fine di individuare precocemente le dismetrie degli arti nei pazienti con SKT.

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti affetti da SKT con dismetria degli arti inferiori è indicato eseguire un attento follow-up mediante studio radiografico comparativo durante l'età evolutiva al fine di individuare e trattare precocemente il difetto.

L'esame non è invasivo e l'individuazione precoce delle dismetrie degli arti permette di ottimizzare il timing di intervento. I danni del follow-up radiografico derivano dall'esposizione ai raggi X. L'esame radiologico è eseguibile anche in età pediatrica senza necessità di sedazione anestesiológica su tutto il territorio nazionale.

L'impatto della diagnostica radiografica è accettabile per i pazienti e familiari.

La diagnosi tardiva della asimmetria degli arti comporterebbe una correzione tardiva e non ottimale del difetto per raggiunta maturità scheletrica.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti. Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias.

RACCOMANDAZIONE

In presenza di dismetria degli arti inferiori è indicato un attento follow-up ortopedico durante l'età evolutiva mediante Radiografia (RX) comparata periodica degli arti inferiori ai fini di una correzione precoce del difetto.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4)

QUESITO 3

L'elastocompressione rappresenta una terapia conservativa efficace nella SKT?

La gestione conservativa nella SKT è mirata al trattamento dei sintomi, al contenimento dell'evoluzione peggiorativa spontanea ed alla prevenzione delle complicanze correlate all'ipertensione venosa distale. L'elastocompressione rappresenta l'opzione di prima scelta nel trattamento conservativo dell'insufficienza venosa cronica e dell'ipertensione venosa distale.

Nell'età pediatrica è necessario il confezionamento dei presidi elastocompressivi su misura in base all'estensione della malformazione e con un progressivo adattamento dei tutori elastici alla crescita corporea del paziente.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 2 è stata individuata in letteratura 1 Review sistematica⁽¹⁰⁾, che valuta il beneficio della terapia conservativa mediante elastocompressione in paziente con sindrome di Klippel-Trenaunay.

La review analizzata revisiona studi retrospettivi con basso livello di evidenza. Gli studi analizzati concordano sul beneficio della terapia conservativa. Gli esperti concordano nell'affermare i benefici della terapia conservativa: riduzione della coagulopatia cronica LIC, miglioramento dei sintomi, riduzione dell'edema e protezione dai traumatismi, prevenzione delle complicanze.

Il trattamento conservativo è esente da rischi significativi e viene ben tollerato dal paziente e dalla famiglia. Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias. Tuttavia sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.

RACCOMANDAZIONE

Nonostante il basso livello di evidenze scientifiche, l'elastocompressione è indicata e rappresenta l'opzione di prima scelta per il contenimento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica nella SKT.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++)

QUESITO 4

È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)?

Il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia o scleroembolizzazione è efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letteratura 2 case series^(13,23) che valutano l'efficacia del trattamento precoce delle vene displasiche nei paziente con Klippel-Trenaunay con chirurgia, scleroembolizzazione o laser EVLT nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche e della insufficienza venosa cronica distale. Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti affetti da SKT con varicosità displasiche degli arti inferiori il trattamento precoce è utile nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche e della insufficienza venosa cronica distale.

Il trattamento è invasivo per il paziente, tuttavia i benefici ottenuti in termini di prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze legate all'ipertensione venosa cronica distale sono superiori ai danni derivanti dal trattamento, che sono legati alle tecniche di ablazione chirurgica (emorragie, ematomi, infezioni di ferita chirurgica), di scleroembolizzazione (ulcere cutanee, tromboembolia polmonare), di EVLT (ustioni

della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda).

Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente perchè richiede ospedalizzazione e sedazione. Tuttavia è accettabile per il paziente ed i familiari. Entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi che potrebbero inficiare i risultati in termini di sicurezza ed efficacia.

RACCOMANDAZIONE

È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia, scleroembolizzazione o laser EVLT in quanto efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC).

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

QUESITO 5

L'EVLT con laser a diodi 810 nm rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 5 sono stati individuati in letteratura 2 case series^(18,20) che valutano l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità della terapia ablativa endovenosa mediante laser delle vene displasiche nei pazienti con Klippel-Trenaunay.

Le due case series analizzate sono coerenti nell'affermare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità del trattamento. Gli esperti concordano nell'affermare che nei pazienti affetti da SKT con varici displasiche e clinica suggestiva il trattamento ablativo endovascolare è efficace nell'occludere le suddette angiodisplasie al fine di migliorare la sintomatologia. I danni derivanti dal trattamento possono essere i seguenti: ustioni della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda. Il tasso di complicanze del trattamento è talmente basso da rendere il rischio accettabile rispetto ai benefici apportati. Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente che richiede ospedalizzazione e sedazione.

Entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi che potrebbero inficiare i risultati in termini di sicurezza ed efficacia.

RACCOMANDAZIONE

Potrebbe essere indicato il trattamento EVLT con laser a diodi 810 nm delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT in quanto rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura in associazione alle altre strategie terapeutiche disponibili (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia).

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

QUESITO 6

La gravidanza nelle pazienti affette da SKT determina un aggravamento dei sintomi e potrebbe determinare un incremento del rischio trombo-embolico e di sanguinamento post-partum. È necessaria una profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da SKT in gravidanza?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 6 sono stati individuati in letteratura 1 studio retrospettivo caso-controllo⁽²⁷⁾ e 1 studio osservazionale retrospettivo⁽²⁶⁾ che valutano il rischio trombo-embolico in gravidanza ed il rischio di sanguinamento post-partum nelle donne affette da SKT. Non vi è concordanza negli studi analizzati circa l'aumentato rischio trombotico nelle pazienti con SKT in gravidanza e l'aumentato rischio di sanguinamento post-partum nelle stesse. Tuttavia seppur con un livello di evidenza basso è suggerita la terapia profilattica antitrombotica nelle pazienti gravide.

I benefici ottenuti in termini di prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze legate all'ipertensione venosa cronica distale sono superiori ai danni correlati con la profilassi anti-trombotica (ecchimosi e sanguinamenti minori, infezione del sito di inoculazione).

Entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi che potrebbero inficiare i risultati ottenuti.

RACCOMANDAZIONE

Nelle pazienti gravide affette da SKT potrebbe essere indicata una profilassi antitrombotica peripartum.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+/3)

BIBLIOGRAFIA

1. Vahidnezhad, H., Youssefian, L., & Uitto, J. (2016). Klippel–Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Experimental dermatology*, 25 (1), 17-19.
2. Martinez-Lopez, A., Salvador-Rodriguez, L., Montero-Vilchez, T., Molina-Leyva, A., Tercedor-Sanchez, J., & Arias-Santiago, S. (2019). Vascular malformations syndromes: an update. *Current opinion in pediatrics*, 31(6), 747-753.
3. Brandigi, E., Torino, G., Messina, M., Molinaro, F., Mazzei, O., Matucci, T., & Gutiérrez, J. C. L. (2018). Combined capillary-venous-lymphatic malformations without overgrowth in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 6(2), 230-236.
4. John, P. R. (2019). Klippel-Trenaunay syndrome. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 22(4), 100634.
5. Johnson, C. M., & Navarro, O. M. (2017). Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. *Pediatric Radiology*, 47(9), 1196-1208.
6. Razek, A. A. K. A. (2019). Imaging findings of Klippel-Trenaunay syndrome. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 43(5), 786-792.
7. Alwalid, O., Makamure, J., Cheng, Q. G., Wu, W. J., Yang, C., Samran, E., ... & Liang, H. M. (2018). Radiological aspect of Klippel-Trenaunay syndrome: a case series with review of literature. *Current Medical Science*, 38(5), 925-931.
8. Cardarelli-Leite L, Velloni FG, Salvadori PS, Lemos MD, D'Ippolito G. Abdominal vascular syndromes: characteristic imaging findings. *Radiol Bras*. 2016, Jul/Ago;49(4):257–263
9. Moneghini, L., Tosi, D., Graziani, D., Caretti, A., Colletti, G., Baraldini, V., ... & Bulfamante, G. P. (2020). CD10 and CD34 as markers in vascular malformations with PIK3CA and TEK mutations: Immunohistochemical Profile in Vascular Anomalies. *Human Pathology*.
10. Langbroek, G. B., Horbach, S. E., van der Vleuten, C. J., Ubbink, D. T., & van der Horst, C. M. (2018). Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology*, 33(1), 5-13
11. Schoch, J. J., Nguyen, H., Schoch, B. S., Anderson, K. R., Stans, A. A., Driscoll, D., & Tollefson, M. (2019). Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *Journal of children's orthopaedics*, 13(5), 457-462.
12. Wang, S. K., Drucker, N. A., Gupta, A. K., Marshalleck, F. E., & Dalsing, M. C. (2017). Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 5(4), 587-595.
13. Malgor, R. D., Gloviczki, P., Fahrni, J., Kalra, M., Duncan, A. A., Oderich, G. S., ... & Driscoll, D. (2016). Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel–Trenaunay syndrome. *Phlebology*, 31(3), 209-215.
14. Ishikawa, K., Yamamoto, Y., Funayama, E., Furukawa, H., & Sasaki, S. (2019). Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel–Trenaunay Syndrome. *Advances in Wound Care*, 8(6), 246-255.
15. Baraldini, V., Coletti, M., Cipolat, L., Santuari, D., & Vercellio, G. (2002). Early surgical management of Klippel-Trenaunay syndrome in childhood can prevent long-term haemodynamic effects of distal venous hypertension. *Journal of pediatric surgery*, 37(2), 232-235.
16. Sung, H. M., Chung, H. Y., Lee, S. J., Lee, J. M., Huh, S., Lee, J. W., ... & Cho, B. C. (2015). Clinical experience of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Archives of plastic surgery*, 42(5), 552.
17. Maclellan, R. A., Chaudry, G., & Greene, A. K. (2016). Combined lymphedema and capillary malformation of the lower extremity. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 4(2).
18. Patel, P. A., Barnacle, A. M., Stuart, S., Amaral, J. G., & John, P. R. (2017). Endovenous laser ablation therapy in children: applications and outcomes. *Pediatric Radiology*, 47(10), 1353-1363

19. Fereydooni, A., & Nassiri, N. (2020). Evaluation and management of the lateral marginal vein in Klippel-Trénaunay and other PIK3CA-related overgrowth syndromes. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*.
20. Bittles, M., Jodeh, D. S., Mayer, J. L., Gallant, M., & Rottgers, S. A. (2019). Laser ablation of embryonic veins in children. *Pediatrics International*, 61(4), 358-363.
21. Bertino, F., Braithwaite, K. A., Hawkins, C. M., Gill, A. E., Briones, M. A., Swerdlin, R., & Milla, S. S. (2019). Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies. *Radiographics*, 39(2), 491-515.
22. Seferian, A., Jaïs, X., Savale, L., Jevnikar, M., Ghigna, M. R., Weatherald, J., ... & Humbert, M. (2019). Klippel-Trenaunay syndrome as a rare cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory medicine and research*, 76, 48-53.
23. Reis III, J., Alomari, A. I., Trenor III, C. C., Adams, D. M., Fishman, S. J., Spencer, S. A., ... & Chaudry, G. (2018). Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 6(4), 511-516.
24. Hammer, M. M., & Miller Jr, W. T. (2017). Thoracic manifestations of Klippel-Trenaunay syndrome. *Journal of Thoracic Imaging*, 32(3), W5-W6.
25. Labott, J. R., Wyles, C. C., Houdek, M. T., Tollefson, M. M., Driscoll, D. J., Shaughnessy, W. J., & Sierra, R. J. (2019). Total knee arthroplasty is safe and successful in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. *The Journal of arthroplasty*, 34(4), 682-685.
26. Horbach, S. E., Lokhorst, M. M., Oduber, C. E., Middeldorp, S., van der Post, J. A., & van der Horst, C. M. (2017). Complications of pregnancy and labour in women with Klippel-Trénaunay syndrome: a nationwide cross-sectional study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology*, 124 (11), 1780-1788
27. Marvin, E. K., Schoch, J. J., Nguyen, H., Anderson, K. R., Driscoll, D. J., Rose, C. H., ... & Tollefson, M. M. (2019). Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(6), 1277-1282.
28. Harvey, J. A., Nguyen, H., Anderson, K. R., Schoch, J. J., Bendel, E. C., Driscoll, D. J., ... & Tollefson, M. M. (2018). Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(5), 899-903.
29. Nguyen, H. L., Bonadurer, G. F., & Tollefson, M. M. (2018). Vascular malformations and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*, 154(6), 661-669.
30. Blatt, J., Finger, M., Price, V., Cray, S. E., Pandya, A., & Adams, D. M. (2019). Cancer Risk in Klippel-Trenaunay Syndrome. *Lymphatic Research and Biology*, 17(6), 630-636.

2.A CLOVES

DEFINIZIONE

Acronimo di Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous and combined Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal anomalies.

EPIDEMIOLOGIA

Ignota. Compresa nell'elenco ministeriale delle malattie rare con il codice RNG142 (altre sindromi malformative congenite gravi ed invalidanti dei vasi periferici).

EZIOLOGIA

La sindrome CLOVES appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti, a mosaico, nel gene *PIK3CA*⁽¹⁾

QUADRO CLINICO

Distribuzione a mosaico delle lesioni, iperaccrescimento asimmetrico con anomalie scheletriche. Presenza di iperaccrescimento del tessuto adiposo (lipomi) a livello, più frequentemente, della parete toracica e/o addominale. I lipomi possono estendersi all'inguine, al retroperitoneo ed al mediastino. È piuttosto comune il nevo epidermico. Si possono associare anomalie dei visceri e del sistema nervoso centrale. I pazienti con la sindrome di CLOVES manifestano un'ampia varietà di anomalie vascolari: più frequentemente anomalie a basso flusso (capillari, venose e linfatiche) e meno frequentemente ad alto flusso (malformazioni arterovenose in regione paraspinale o in adiacenza alle masse lipomatose). Le malformazioni linfatiche possono essere microcistiche, macrocistiche o combinate e frequentemente si localizzano in adiacenza alle masse lipomatose del tronco o dell'addome ^(2,3,4).

Altre anomalie associate ^(2,3,4):

1. Muscoloscheletriche: iperaccrescimento asimmetrico delle estremità (mani e piedi) Anomalie delle estremità: macrodattilia, polidattilia, sandal gap, sindattilia. Petto scavato e scoliosi progressiva

2. Anomalie dei visceri: ipoplasia/agenesia renale, cisti renali, idroureteronefrosi, tumore di Wilms ⁽⁵⁾, lesioni spleniche
3. Anomalie neurologiche: malformazioni arterovenose spinali o paraspinali; spina bifida, ipoplasia o agenesia del corpo calloso, emimegalencefalia, polimicrogiria, difetti della migrazione neuronale

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene *PIK3CA* ⁽⁴⁾.

La diagnostica strumentale si avvale dei seguenti esami di imaging ⁽⁴⁾:

- risonanza magnetica cerebrale e midollare per l'inquadramento delle anomalie cerebrali e spinali
- angioRMN midollare per lo studio delle malformazioni arterovenose
- RMN, tomografia computerizzata, ecocolordoppler per l'inquadramento e la caratterizzazione delle malformazioni vascolari
- ecografia addome per l'identificazione di anomalie viscerali

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

Valutazione del chirurgo vascolare per la caratterizzazione delle malformazioni vascolari.

Valutazione ortopedica per l'inquadramento delle anomalie muscoloscheletriche.

Valutazione dermatologica per l'identificazione delle anomalie cutanee.

Valutazione neurologica/neuropsichiatrica in caso di ritardo psicomotorio e/o anomalie cerebrali.

TRATTAMENTO

La complessità clinica della sindrome di CLOVES richiede un follow-up multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti: chirurgo vascolare, pediatra, ortopedico, chirurgo plastico, neurologo/neuropsichiatra infantile, dermatologo, nefrologo, neuroradiologo, neurochirurgo ed altri specialisti in base alle necessità cliniche.

I trattamenti sono conservativi, riabilitativi e chirurgici. L'approccio chirurgico è previsto per l'asportazione di lipomi e delle malformazioni linfatiche (eventuale scleroterapia delle forme macrocistiche), per la

correzione delle anomalie delle mani e piedi, dell'asimmetria degli arti inferiori e l'embolizzazione delle MAV spinali.

La scoliosi progressiva potrebbe richiedere un approccio chirurgico⁽⁵⁾.

È indicato il supporto psicologico per il paziente e la famiglia

È attualmente in sperimentazione la terapia farmacologica off-label con inibitore del pathway PIK3-AKT-mTOR (Sirolimus)⁽⁶⁾.

È indicata la valutazione ematologica per la definizione del rischio tromboembolico⁽⁷⁾.

QUESITO 1

Esiste un'aumentata incidenza di neoplasia embrionale quale il tumore di Wilms nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al QUESITO 1 è stato analizzato il research article⁽⁵⁾.

Lo studio retrospettivo condotto presso il Children Hospital di Boston su 122 pazienti affetti da sindrome di CLOVES ha evidenziato un'incidenza del tumore di Wilms (WT) pari al 3.3%, incidenza più alta rispetto alla popolazione generale (1/10.000; $p < 0.001$). Gli autori raccomandano l'esecuzione periodica (trimestrale) di ecografia addome dalla nascita sino a 7 anni di vita (maggior beneficio sotto ai 3 anni). Tale esame permette l'identificazione ed il trattamento precoce del tumore di Wilms senza indurre eventi avversi. Si tratta di un esame strumentale accettabile per i pazienti, poiché non invasivo, sebbene sia necessaria la compliance familiare per la frequenza di esecuzione nei primi anni di vita.

RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES è indicato uno screening ecografico addominale periodico per l'identificazione precoce dell'insorgenza di tumore di Wilms dalla nascita sino ai 7 anni di vita.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)

BIBLIOGRAFIA

1. Martinez-Lopez A., Blasco-Morente G., Perez-Lopez I., Herrera-Garcia J.D., Luque-Valenzuela M., Sanchez-Cano D., Lopez-Gutierrez J.C., Ruiz-Villaverde R., Tercedor-Sanchez J. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet* 2017; 91: 14–21
2. Sapp, J.C., Turner, J.T., van de Kamp, J.M., van Dijk, F.S., Lowry, R.B., and Biesecker, L.G. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. 2007; *Am. J. Med. Genet. A.* 143A, 2944–2958
3. Alomari, A.I. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: A descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. *Clin. Dysmorphol* 2009; 18, 1–7
4. Mirzaa, G., Conway, R., Graham Jr, J. M., & Dobyns, W. B. (2013). PIK3CA-related segmental overgrowth. In *GeneReviews*®[Internet]. University of Washington, Seattle.
5. Caitlin M Peterman et al. “Sonographic Screening for Wilms Tumor in Children With CLOVES Syndrome”. *Pediatric Blood & Cancer*, 2017
6. Paloma Triana et al.; Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 2017 Feb;27(1):86-90
7. Kim M. Keppler-Noreuil, Jay Lozier, Neal Oden, Anjali Taneja, Jasmine Burton-Akright, Julie C. Sapp, Leslie G. Biesecker. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. *Am J Med Genet.* 2019;181C:571–581

3.A CLAPO

DEFINIZIONE

Acronimo di *Capillary Malformation of the Lower Lip, Lymphatic Malformation of the Face and Neck, Asymmetry and Partial/generalized Overgrowth*⁽¹⁾.

Condizione di recente identificazione.

EPIDEMIOLOGIA

Ignota.

EZIOLOGIA

Appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti a mosaico nel gene *PIK3CA*⁽²⁾.

QUADRO CLINICO

Caratterizzata da malformazione capillare limitata al labbro inferiore associata ad ipertrofia progressiva dello stesso (macrocheilia) nella totalità dei pazienti, malformazione linfatica al volto o alla lingua, più raramente agli arti inferiori. Le malformazioni venose, pur non essendo caratteristica principale della condizione, sono piuttosto frequenti. Presenza di asimmetria e parziale o totale ipertrofia di un segmento corporeo non correlata con la malformazione vascolare. Non è associata a disabilità intellettiva^(1,2).

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene *PIK3CA* (2). La diagnostica strumentale si avvale di risonanza magnetica e tomografia computerizzata maxillo facciale ed ecocolordoppler per l'identificazione e caratterizzazione delle malformazioni vascolari.

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Il trattamento è chirurgico con plastica labiale, trattamento chirurgico e/o sclerosante della componente linfatico-venosa. È attualmente in sperimentazione la terapia farmacologica off-label con inibitore del pathway *PIK3-AKT-mTOR* (Sirolimus)⁽³⁾.

Il follow up viene effettuato da equipe multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. Lopez-Gutierrez, J. C., Lapunzina, P. Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association. *Am. J. Med. Genet.* 146A: 2583-2588, 2008
2. Rodriguez-Laguna, L., Ibañez, K., Gordo, G., Garcia-Minaur, S., Santos-Simarro, F., Agra, N., ... & Gonzalez-Pecellín, H. (2018). CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype. *Genetics in Medicine*, 20(8), 882-889.
3. María R. González-Hermosa et al.; CLAPO syndrome: Effective response to treatment with oral rapamycin. *Dermatologic Therapy*. 2019;32:e12991.

4.A – FAVA

DEFINIZIONE

Malformazione vascolare complessa, intramuscolare ed extra-fasciale, descritta da alcuni anni (1) ed inserita nel gruppo delle anomalie vascolari correlate alla mutazione somatica del gene *PIK3CA* (PROS)⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Rara, ad insorgenza prevalentemente in età adolescenziale, più comune nel sesso femminile.

EZIOPATOGENESI

La mutazione somatica del gene *PIK3CA* è stata riconosciuta come mutazione associata alla FAVA⁽²⁾.

QUADRO CLINICO

Interessa più frequentemente gli arti inferiori, in particolare il muscolo gastrocnemio, ma può interessare anche i muscoli dei piedi, delle cosce e del tronco. Il coinvolgimento cutaneo è assente o minimale⁽³⁾. Di recente è stata segnalata una casistica in cui era limitata agli arti superiori⁽⁴⁾. Può determinare una sintomatologia complessa comprendente dolore persistente, malessere, impedimento funzionale e contratture legate alla presenza di malformazioni vascolari di tipo venoso o venoso/linfatico, associate ad ipertrofia del tessuto adiposo e fibroso intramuscolare, talora con focolai di infiltrato linfo-plasmacellulare. La cute, quando interessata, presenta malformazioni soprattutto di tipo venoso e linfatico⁽⁵⁾.

DIAGNOSI

L'ecografia, seppure utile come esame di primo approccio, ha limiti nell'identificazione delle anomalie vascolari complesse, mentre la RMN rappresenta lo strumento di maggiore accuratezza diagnostica^(3,6). La venografia intra-lesionale viene eseguita in occasione di procedure interventistiche per trattamento sclerosante⁽⁵⁾. In alcuni casi la diagnosi differenziale si pone con i tumori muscolari benigni correlati alla mutazione *PTEN* nella sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba o nella sindrome di Cowden: in tali casi l'esame istologico su agobiopsia potrebbe essere indicato⁽⁵⁾.

TRATTAMENTO

Il trattamento convenzionale include un approccio conservativo, sclerosante o chirurgico. La scleroterapia rappresenta spesso il primo approccio terapeutico, ma è frequentemente fallimentare. La chirurgia radicale può essere risolutiva in modo definitivo, ma spesso è eccessivamente demolitiva⁽⁶⁾.

La crio-ablazione percutanea rappresenta un nuovo approccio terapeutico mini-invasivo alternativo per il trattamento del dolore⁽⁷⁾.

Infine la terapia sistemica con Sirolimus è stata impiegata di recente con successo in isolati casi⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Alomari AI, Spencer SA, Arnold RW et al - Fibro-adipose vascular anomaly: clinical-radiologic-pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity. - J Pediatr Orthop. 2014 34:109–117
2. Valerie L. Luks, Nolan Kamitaki, Matthew P. Vivero, et al- Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA- J Pediatr. 2015 April; 166(4): 1048–54.e1-5.
3. Frederic Bertino, Kiery A. Braithwaite, C. Matthew Hawkins, et al.- Congenital Limb Overgrowth Syndromes Associated with Vascular Anomalies- RadioGraphics 2019; 39:491–515
4. Kevin Cheung, Amir H. Taghinia, Ravi F. Sood, et al.- Fibroadipose Vascular Anomaly in the Upper Extremity: A Distinct Entity With Characteristic Clinical, Radiological, and Histopathological Findings (J Hand Surg Am. 2020;45(1):68.e1-e13
5. Mohammad Amarnah & Raja Shaikh-Clinical and imaging features in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA) Pediatric Radiology (2020) 50:380–387 Craig M. Johnson & Oscar M. Navarro- Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations - Pediatr Radiol (2017) 47:1196–1208 DOI 10.1007/s00247-017-3906-x
6. Stillo F, Ruggiero F, De Fiores A, Compagna R, Amato B. Hybrid treatment of fibroadipose vascular anomaly: A case report – Open Medicine 2020; 15; 890-897.
7. Raja Shaikh1 & Ahmad I. Alomari1 & Cindy L. Kerr1 & Patricia Miller2 & Samantha A. Spencer2 Cryoablation in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): a minimally invasive treatment option Pediatr Radiol (2016) 46:1179–1186
8. Erickson J, McAuliffe W, Blennerhassett L, Halbert A. Fibroadipose vascular anomaly treated with sirolimus: successful outcome in two patients. Pediatr Dermatol 2017;34(6):e317–e320

5.A MALFORMAZIONE CAPILLARE DIFFUSA CON IPERTROFIA

(DCMO)

DEFINIZIONE

Acronimo di *Diffuse Capillary Malformation with Overgrowth*⁽¹⁾

Condizione di recente identificazione.

EPIDEMIOLOGIA

Ignota.

EZIOLOGIA

Appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti, a mosaico, nel gene *PIK3CA* (1).

QUADRO CLINICO

Malformazione capillare reticolare diffusa ed estesa, associata ad iperaccrescimento di un arto o dell'intero emisoma. Le malformazioni capillari si localizzano più comunemente al tronco ed alle estremità. Possono essere presenti anomalie delle mani e dei piedi (sindattilia, macrodattilia, sandal gap)^(1,2).

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene *PIK3CA*⁽¹⁾.

La diagnostica strumentale si avvale di ecocolordoppler per l'identificazione e caratterizzazione delle malformazioni vascolari.

Valutazione radiologica degli arti inferiori.

Eventuale RMN per lo studio delle sedi con iperaccrescimento⁽²⁾.

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Terapia conservativa, Dye laser pulsato su malformazione capillare. Monitoraggio ortopedico della dismetria degli arti inferiori⁽²⁾.

Tali trattamenti prevedono un Follow-up multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti: pediatra, chirurgo vascolare, ortopedico.

BIBLIOGRAFIA

1. Goss, J. A., Konczyk, D. J., Smits, P., Sudduth, C. L., Bischoff, J., Liang, M. G., & Greene, A. K. (2020). Diffuse capillary malformation with overgrowth contains somatic PIK3CA variants. *Clinical Genetics*, 97(5), 736-740.
2. Liu, K. X., Prajapati, V. H., Liang, M. G., Mulliken, J. B., & Lee, M. S. (2018). A cross-sectional survey of long-term outcomes for patients with diffuse capillary malformation with overgrowth. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(5), 1023-1025.

6.A MACROCEFALIA – MALFORMAZIONE CAPILLARE (M-CAP)

DEFINIZIONE

Acronimo di *Megalencephaly- Capillary Malformation syndrome*⁽¹⁾

EPIDEMIOLOGIA

Ignota.

EZIOLOGIA

Appartiene al gruppo di condizioni definite PROS, causata da mutazioni attivanti a mosaico nel gene *PIK3CA*⁽¹⁾.

QUADRO CLINICO

Definita da tre caratteristiche principali⁽¹⁾:

1. megalencefalia o emimegalencefalia congenita associata a sintomatologia neurologica (ipotonia, epilessia, disabilità intellettiva moderata/severa)
2. malformazione capillare cutanea, più frequentemente al volto, o diffusa
3. iperaccrescimento segmentale o generalizzato

Alla megalencefalia si può associare malformazione della corteccia cerebrale (polimicrogiria), ventricolomegalia, ectopia delle tonsille cerebellari ed ispessimento del corpo calloso.

Possono essere inoltre presenti anomalie delle dita (polidattilia, sindattilia) e displasia del tessuto connettivo (iperelasticità cutanea, iperlassità articolare, consistenza soffice della cute e del sottocute).

L'iperaccrescimento può coinvolgere il tessuto osseo degli arti inferiori con conseguente dismetria.

Una minoranza di pazienti presenta malformazioni cardiache⁽¹⁾.

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica con possibilità di conferma molecolare mediante identificazione di mutazione nel gene *PIK3CA*⁽¹⁾.

La diagnostica strumentale si avvale di risonanza magnetica cerebrale e midollare, tomografia computerizzata cerebrale e cranio-facciale per l'inquadramento delle anomalie cerebrali.

L'ecocolordoppler per l'identificazione e caratterizzazione delle malformazioni vascolari.

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare

È indicato follow-up ortopedico delle asimmetrie somatiche. Sono inoltre indicati uno screening cardiologico mediante Elettrocardiogramma ed Ecocardiocolordoppler per la ricerca di malformazioni cardiache associate e screening ecografico addominale periodico per il rischio oncologico⁽¹⁾.

TRATTAMENTO

Terapia conservativa.

Il follow-up è multidisciplinare con coinvolgimento di diversi specialisti: chirurgo vascolare, pediatra, neurologo/neuropsichiatra infantile, neuroradiologo, ortopedico.

Il follow-up neuroradiologico è raccomandato ogni 6 mesi dalla nascita sino ai 2 anni ed annuale dai 2 ai 6 anni⁽¹⁾.

In considerazione della scarsità di evidenze, viene raccomandato lo screening ecografico per l'identificazione precoce dell'insorgenza di tumore di Wilms, analogamente alla sindrome di CLOVES⁽²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Mirzaa, G., Conway, R., Graham Jr, J. M., & Dobyns, W. B. (2013). *PIK3CA*-related segmental overgrowth. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle.
2. Caitlin M. Peterman et al.; Wilms tumor screening in diffuse capillary malformation with overgrowth and macrocephaly e capillary malformation: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2017

7.A - SINDROME DI PARKES-WEBER (PKWS)

DEFINIZIONE

La Sindrome di Parkes-Weber (PKWS) viene spesso misdiagnosticata e confusa con la Sindrome di Klippel-Trenaunay: secondo molti autori tale condizione viene anche definita come Sindrome di Klippel-Trenaunay-Weber.

Entrambe sono accomunate dalla presenza di una malformazione vascolare complessa capillaro-venoso-linfatica, associata ad ipertrofia scheletrica e delle parti molli a carico di un arto: nell'87,5% dei casi è coinvolto un arto inferiore fino alla pelvi, ma può essere interessato anche l'arto superiore.

EPIDEMIOLOGIA

È sconosciuta; non è stata riportata prevalenza di sesso.

EZIOLOGIA

Correlata ad una mutazione a mosaico del gene *RASAI*^(1,2).

DIAGNOSI

Ai fini della diagnosi di PKWS sono fondamentali le seguenti indagini diagnostiche⁽³⁾: EcocolorDoppler⁽⁴⁾, angio-RMN e angio-TC per la ricerca di shunts artero-venosi intralesionali^(5,6).

A completamento diagnostico è indicato il test genetico-molecolare su biopsia del tessuto interessato dalla malformazione per ricerca di mutazione a mosaico del gene *RASAI*.

L'arteriografia selettiva e superselettiva non viene più eseguita a scopo diagnostico, ma contestualmente a procedure di embolizzazione perché le metodiche angio-RMN e angio-TAC forniscono sufficienti informazioni e hanno il vantaggio di non essere invasive come la angiografia.

TERAPIA

La gestione terapeutica è condizionata dalla presenza della malformazione artero-venosa e comprende un approccio conservativo (elastocompressione, trattamento laser delle lesioni cutanee sanguinanti), radiologico

interventistico (embolizzazione degli shunts artero-venosi per cateterismo selettivo), chirurgico (flebectomie, debulking del tessuto patologico fino in casi estremi all'amputazione progressiva dell'arto), ortopedico per la correzione delle dismetrie (epifisiodesi).

L'obiettivo primario nella gestione clinica dei pazienti affetti da PKWS dovrebbe essere il miglioramento della qualità di vita ed il contenimento delle complicanze.

Le indicazioni al trattamento chirurgico includono ulcere venose ricorrenti ed emorragie ricorrenti, dolore cronico, presenza di aneurismi arteriosi, ischemia arteriosa distale, scompenso cardiaco secondario.

L'occlusione o la rimozione chirurgica della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione eventualmente associata a resezione chirurgica del nidus/amputazione portano ad un miglioramento clinico con conseguente miglioramento della qualità della vita e ad una riduzione del rischio di progressione della patologia.

QUESITO 1

Quali sono le indagini diagnostiche fondamentali ai fini della diagnosi differenziale fra la S. di Klippel-Trenaunay e la S. di Parkes-Weber?

La presenza di una malformazione artero-venosa rappresenta il criterio di distinzione fra la PKWS e la SKT.

La presenza di shunts artero-venosi può condizionare gravi complicanze a lungo termine come l'insorgenza di scompenso cardiaco (fino al 31,3% dei casi), ipertensione venosa distale, insufficienza veno-linfatica, ulcere venose, ipossia periferica con necrosi cutanee distali, emorragie, dolore cronico. Eccezionale l'estensione al rachide, con conseguente mielopatia.

Le indagini diagnostiche necessarie per la ricerca di shunts artero-venosi intralesionali sono le seguenti: EcocolorDoppler, angio-RMN/angio-TC.

A completamento diagnostico è indicato il test genetico-molecolare su biopsia del tessuto interessato dalla malformazione per ricerca di mutazione a mosaico del gene RASA1.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 1 Review sistematica⁽³⁾, 2 Revisioni narrative^(4,6) e 2 Case series^(2,5), che descrivevano pazienti con sindrome di Parkes-Weber e che hanno definito che la

presenza di shunts artero-venosi nel contesto della malformazione vascolare sia una caratteristica patognomonica ai fini della diagnosi differenziale con la Sindrome di Klippel-Trenaunay.

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti fra loro.

Gli esperti concordano nell'affermare che la presenza di shunts artero-venosi intralesionali influisce negativamente sulla prognosi e modifica il percorso terapeutico del paziente.

I danni derivanti da uno scorretto inquadramento diagnostico della sindrome di PW sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti dalle indagini diagnostiche necessarie ad un corretto inquadramento.

L'impatto della diagnostica radiologica strumentale è accettabile per i pazienti e familiari.

La diagnostica strumentale necessaria dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.

Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias.

RACCOMANDAZIONI

Ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber, della certificazione di malattia rara e del corretto iter terapeutico sono indicate indagini mirate all'identificazione di shunts artero-venosi nel contesto del distretto interessato dalla malformazione vascolare (Ecocolordoppler, angioRMN/angioTC).

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++/3)

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber è indicato il trattamento invasivo mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva ai fini del miglioramento della qualità di vita?

L'obiettivo primario nella gestione clinica dei pazienti affetti da PKWS dovrebbe essere il miglioramento della qualità di vita ed il contenimento delle complicanze.

Le indicazioni al trattamento chirurgico includono ulcere venose ricorrenti ed emorragie ricorrenti, dolore cronico, presenza di aneurismi arteriosi, ischemia arteriosa distale, scompenso cardiaco secondario.

L'occlusione o la rimozione chirurgica della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione eventualmente associata a resezione chirurgica del nidus/amputazione portano ad un miglioramento clinico con conseguente miglioramento della qualità della vita e ad una riduzione del rischio di progressione della patologia.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere alla KQ2 è stata individuata in letteratura 1 review sistematica⁽³⁾ che descrive il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con sindrome di Parkes-Weber. Gli studi retrospettivi analizzati dalla review sono concordi nell'affermare i benefici del trattamento invasivo mediante embolizzazione e/o chirurgica demolitiva del nidus artero-venoso nei pazienti con sindrome di Parkes-Weber, sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti. I benefici attesi dal trattamento sono rappresentati dal miglioramento del quadro clinico, della qualità della vita dei pazienti e riduzione delle complicanze relative alla progressione della patologia. I potenziali danni derivanti dal trattamento invasivo sono rappresentati da: occlusione incompleta del nidus artero-venoso con recidiva della sintomatologia, embolia polmonare, ulcere cutanee, deiscenza di ferita chirurgica. Il trattamento invasivo richiede ospedalizzazione e sedazione, medicazioni della ferita chirurgica e ha un impatto importante sul paziente, tuttavia dopo accurato counseling è accettato dal paziente e dai familiari. Il trattamento invasivo dovrebbe essere eseguito presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.

I possibili bias evidenziati dalla review sono i seguenti: assenza di studi randomizzati e follow-up di breve durata dei pazienti in esame, che potrebbe falsare i risultati esposti.

RACCOMANDAZIONI

Ai fini del miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da PKWS con sintomatologia invalidante potrebbe essere indicato il trattamento invasivo della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++)

BIBLIOGRAFIA

1. Nicole Revencu et al.; RASA1 mosaic mutations in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation. J Med Genet 2019;0:1–5

2. Wooderchak-Donahue, W. L., Johnson, P., McDonald, J., Blei, F., Berenstein, A., Sorscher, M., ... & Richter, G. T. (2018). Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. *European Journal of Human Genetics*, 26(10), 1521-1536.
3. Banzic, I., Brankovic, M., Maksimović, Ž., Davidović, L., Marković, M., Rančić, Z. (2017). Parkes Weber syndrome-Diagnostic and management paradigms: A systematic review. *Phlebology*, 32(6), 371-383
4. Johnson, C. M., & Navarro, O. M. (2017). Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. *Pediatric Radiology*, 47(9), 1196-1208.
5. Volz, K. R., Kanner, C. D., Evans, J., & Evans, K. D. (2016). Klippel-Trénaunay Syndrome: Need for Careful Clinical Classification. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35(9), 2057-2065.
6. Bertino, F., Braithwaite, K. A., Hawkins, C. M., Gill, A. E., Briones, M. A., Swerdlin, R., & Milla, S. S. (2019). Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies. *Radiographics*, 39(2), 491-515.

8.A SINDROME DI PROTEUS (PS)

DEFINIZIONE

Condizione estremamente rara caratterizzata principalmente dall'iperaccrescimento segmentale (a mosaico) di vari tessuti del corpo. L'iperaccrescimento è asimmetrico e progressivo ^(1,2).

EPIDEMIOLOGIA

Estremamente rara (< 1/1.000.00). E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN1170)

EZIOLOGIA

Condizione genetica, sporadica, causata da una variante patogenetica (mutazione ricorrente), a mosaico, nel gene *AKT* (*c.49G>A*; *p.Glu17Lys*)⁽²⁾

QUADRO CLINICO

Iperaccrescimento segmentale e/o irregolarmente diffuso, che può coinvolgere il tessuto osseo, la cute, il tessuto adiposo ed il sistema nervoso centrale. Anche gli organi interni possono essere interessati dall'iperaccrescimento. Più frequentemente sono coinvolti la milza, i reni, i testicoli, le tonsille e le adenoidi. Esordio congenito dell'emimegalencefalia con possibile conseguente coinvolgimento neurologico e deficit cognitivo. L'iperaccrescimento del tessuto osseo e dei tessuti molli si manifesta in particolare a livello degli arti durante la prima infanzia (6-18 mesi), con progressivo aggravamento fino a determinare deformità deturpanti e invalidanti.

Anomalie dermatologiche: nevo cerebriforme, che si localizza prevalentemente alla pianta dei piedi, mani, volto. È raro che sia congenito, si rende evidente durante l'infanzia con progressione durante l'adolescenza.

Anomalie del tessuto adiposo: iperaccrescimento regionale del tessuto adiposo associato o non a lipoatrofia regionale.

Malformazioni vascolari: più frequentemente si riconoscono malformazioni capillari, venose e linfatiche. Rare le malformazioni artero-venose.

La malattia polmonare bollosa è piuttosto inusuale, sebbene sia stata identificata in qualche paziente con PS nella tarda infanzia o nell'adolescenza.

Anomalie minori del volto: dolicocefalia, volto allungato, rime palpebrali rivolte verso il basso, radice nasale depressa, narici anteverse.

Predisposizione allo sviluppo di tumori in giovane età (molti dei quali benigni): meningioma, cistoadenoma ovarico, adenoma parotideo, neoplasia testicolare^(1,2,3).

DIAGNOSI

La diagnosi clinica di sindrome di Proteus viene posta sulla base della presenza dei seguenti criteri generali e specifici^(2,4).

Criteri Generali:

3. Distribuzione a mosaico delle lesioni
4. Caso sporadico
5. Decorso progressivo

Criteri specifici:

Categoria **A**: tessuto connettivo cerebriforme (nevo cerebriforme)

Categoria **B**:

- Nevo lineare epidermico
- Iperaccrescimento asimmetrico e progressivo
- Esordio entro la II decade delle seguenti neoplasie: cistoadenoma ovarico bilaterale, adenoma parotideo

Categoria **C**:

- Disregolazione crescita tessuto adiposo (lipoma, lipoatrofia regionale)
- Malformazione vascolare: capillare, venosa, linfatica
- Degenerazione polmonare bollosa
- Anomalie del volto

(dolicocefalia, downslanting rime palpebrali, radice nasale infossata, narici anteverse)

Per la diagnosi clinica di sindrome di Proteus sono necessari tutti i criteri generali associati a:

- il criterio della categoria A, oppure
- due criteri appartenenti alla categoria B, oppure
- tre criteri appartenenti alla categoria C

Qualora i criteri clinici siano inconclusivi l'identificazione della variante patogenetica a mosaico nel gene *AKT1* permette di porre diagnosi di sindrome di Proteus.

Gli accertamenti volti alla diagnosi sono: risonanza magnetica delle regioni corporee affette; risonanza magnetica torace ed addome anche in assenza di sintomatologia, valutazione radiologica dello scheletro; eventuale tomografia computerizzata in presenza di scoliosi, valutazione oncologica⁽³⁾.

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

Al momento della diagnosi è inoltre indicata:

- ecografia addome di screening
- valutazione pneumologica nei soggetti con segni o sintomi di malattia polmonare bollosa
- valutazione neuropsichiatrica nei soggetti con ritardo dello sviluppo psicomotorio⁽³⁾

TRATTAMENTO

La terapia è conservativa e riabilitativa. Sono in studio terapie farmaco-genetiche (inibitore di *AKT1*)^(5,6). La complessità clinica della sindrome di PROTEUS richiede un follow-up multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti: chirurgo vascolare, dermatologo, ortopedico, ematologo, neurologo/neuropsichiatra infantile, oncologo, radiologo. Altri specialisti a seconda delle necessità cliniche.

Sulla base dei dati clinici è indicata:

- sorveglianza clinica del rischio oncologico ogni 6 -12 mesi ⁽³⁾
- monitoraggio ortopedico ⁽⁷⁾
- monitoraggio ecografico addominale periodico nei pazienti con lesioni focali a livello epatico o splenico ⁽³⁾

- monitoraggio mediante ecocolordoppler periodico dei vasi splanchnici nei pazienti con trombocitopenia e splenomegalia per verificare il possibile sviluppo di ipertensione portale o trombosi della vena porta (8)
- valutazione ematologica per accertare od escludere il rischio trombo-embolico (5,10)
- In considerazione della gravità della condizione è indicato il supporto psicologico per il paziente e la famiglia.

BIBLIOGRAFIA

1. Biesecker, L. (2006). The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*, 14(11), 1151-1157.
2. Cohen Jr, M. M. (2014). Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clinical genetics*, 85(2), 111-119.
3. Leslie G Biesecker, MD and Julie C Sapp, ScM. Proteus Syndrome. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle. Last revision 2019
4. Sapp, J. C., Buser, A., Burton-Akright, J., Keppler-Noreuil, K. M., & Biesecker, L. G. (2019, December). A dyadic genotype–phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 181, No. 4, pp. 565-570). Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc..
5. Keppler-Noreuil, K. M., Sapp, J. C., Lindhurst, M. J., Darling, T. N., Burton-Akright, J., Bagheri, M., ... & Nathan, N. (2019). Pharmacodynamic study of miransertib in individuals with Proteus syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 104(3), 484-491.
6. Leoni C et al.; First evidence of a therapeutic effect of miransertib in a teenager with Proteus syndrome and ovarian carcinoma. *American journal of medical genetics. Part A*, 2019
7. Crenshaw, Molly M.; Goerlich, Cara G.; Ivey, Lauren E.; Sapp, Julie C.; Keppler-Noreuil, Kim M.; Scott, Allison C.; Biesecker, Leslie G.; Tosi, Laura L. Orthopaedic Management of Leg-length Discrepancy in Proteus Syndrome: A Case Series. *Journal of pediatric orthopedics*, 2018
8. Takyar, Varun et al.; Characterization of the hepatosplenic and portal venous findings in patients with Proteus syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 2018
9. Keppler-Noreuil, K. M., Lozier, J. N., Sapp, J. C., & Biesecker, L. G. (2017). Characterization of thrombosis in patients with Proteus syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(9), 2359-2365.
10. Kim M. Keppler-Noreuil, Jay Lozier, Neal Oden, Anjali Taneja, Jasmine Burton-Akright, Julie C. Sapp, Leslie G. Biesecker. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. *Am J Med Genet.* 2019;181C:571–581

CRITERI DISTINTIVI

Clinici, Epidemiologici e Terapeutici delle Sindromi del Gruppo B

1B – SINDROME DI STURGE-WEBER (SSW)

DEFINIZIONE

La sindrome di Sturge-Weber (SW) è caratterizzata da una malformazione capillare del volto associata ad una anomalia vascolare delle leptomeningi e a glaucoma. Non sono necessarie tutte e tre le manifestazioni per definire la malattia. Si distinguono infatti 3 forme: il tipo I caratterizzato dalla triade caratteristica, il tipo II cutaneo ed oculare e il tipo III, o forma frusta, caratterizzata dal solo coinvolgimento cerebrale.

EPIDEMIOLOGIA

Secondo l'ente nazionale americano per le malattie rare la sindrome di Sturge Weber avrebbe un'incidenza di 1/20.000-50.000 nati vivi. Si tratta di una condizione sporadica senza differenza di incidenza nel territorio⁽¹⁾.

EZIOPATOGENESI

E' causata da una mutazione somatica (gain of function) dei geni *GNAQ* (p.R183q) e *GNAI1*^(2,3). Il derma del volto è composto da cellule originate dal prosencefalo. Una mutazione molto precoce di uno di questi due geni a livello del prosencefalo provoca un'anomala vascolarizzazione della cute della regione fronto-palpebrale e una possibile malformazione vascolare a livello oculare e della pia madre.

Nell'articolo di Shirley et al. sono state identificate varianti missenso nel gene *GNAQ* in tessuto proveniente dall'88% dei pazienti affetti da SWS e in nessuno dei tessuti provenienti da pazienti sani o con altra patologia⁽²⁾.

Nello studio di Polibothu et al. un paziente affetto da SW è risultato affetto da mutazione a mosaico nel gene *GNAI1*. Questo paziente presentava una estesa malformazione capillare reticolata comprendente la fronte, glaucoma e una ipotrofia della parte destra del volto e della gamba destra⁽³⁾.

QUADRO CLINICO

La presenza di una malformazione capillare cutanea estesa ai quadranti superiori del capo può rappresentare la spia di una sindrome di Sturge-Weber (SWS), in cui si osserva un coinvolgimento leptomeningeo ed oculare. L'interessamento dell'area fronto-palpebrale, con distribuzione lateralizzata mono o bilaterale e con possibile estensione al cuoio capelluto fronto-parieto-temporale e/o ai segmenti inferiori del volto è predittivo per SWS^(4, 5).

Le crisi epilettiche sono comuni e spesso gravi. Sono presenti nel 75% dei casi monolaterali e nel 90% dei casi bilaterali. L'insorgenza precoce dell'epilessia, l'elevata frequenza delle crisi e l'interessamento bilaterale sono segni prognostici negativi dal punto di vista cognitivo⁽⁶⁾.

Oltre all'epilessia, la sindrome può comportare altre problematiche in ambito neurologico quali emicrania, emiparesi, ritardo dello sviluppo/disabilità intellettiva ed episodi simil-ischemici cerebrali. Questi ultimi sono caratterizzati da comparsa improvvisa di disturbi motori (es. emiparesi) e disturbi della vista difficilmente distinguibili da attacchi epilettici in fase acuta, perduranti ore o giorni. Questi sarebbero determinati da ischemie corticali indotte dalla malformazione vascolare cerebrale. Episodi trombotici sarebbero alla base di questi fenomeni e per tale motivo è stato proposto un trattamento profilattico con acido acetilsalicilico alla dose di 3-5 mg/Kg/die allo scopo di prevenire un peggioramento neurologico di questi pazienti⁽⁷⁾. Mancano però studi clinici controllati e randomizzati per avvalorare questo trattamento. Gli effetti collaterali della terapia con aspirina a basse dosi sono in genere modesti ed ascrivibili per lo più ad ecchimosi post traumatiche, epistassi e sanguinamento gengivale.

La cefalea è presente nel 30-45% dei casi⁽⁸⁾ ed ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti. L'emicrania con aura prolungata associata ad attacchi emiplegici è frequente. Le conseguenze di questa sintomatologia portano a problemi cognitivi, comportamentali e dell'apprendimento che influiscono sul tono dell'umore in senso negativo per la comparsa di nevrosi di tipo depressivo e/o ansioso. Mentre l'epilessia è tipica dei primi anni di vita, la cefalea si manifesta generalmente in età scolare insieme ai problemi comportamentali. La depressione e in generale i disturbi psichiatrici caratterizzano l'età adolescenziale ed adulta.

I pazienti affetti da SWS presentano spesso disturbi dell'adattamento oltre che cognitivi. Mentre questi ultimi

sarebbero correlati alla frequenza ed all'intensità degli attacchi epilettici, i disturbi dell'adattamento correlano con la presenza e la gravità dei fenomeni paretici e soprattutto paralitici.

Il 60% dei pazienti affetti da SW ha ritardo mentale⁽⁹⁾, grave nel 33% dei casi. L'ADHD colpisce il 40% dei pazienti⁽¹⁰⁾. L'uso di stimolanti per il trattamento dell'ADHD avrebbe mostrato benefici soggettivi senza significativi effetti collaterali.

I problemi comportamentali sono tipici dell'adolescente e dell'adulto e trovano sicuramente almeno in parte le premesse nella presenza della malformazione capillare del volto e nelle suddette problematiche neurologiche e cognitive. La malformazione capillare, inoltre si associa molto spesso ad ipertrofia dei tessuti molli sottostanti, con asimmetria del volto e spesso coinvolgimento delle arcate dentarie e della mucosa gengivale con possibili complicazioni odontoiatriche. La maggior parte dei pazienti ha esperienza di ansia e depressione, senso di vergogna e isolamento⁽¹¹⁾. La qualità della vita di questi pazienti è almeno in parte compromessa dalla presenza della macchia vascolare sul viso che li rende socialmente riconoscibili⁽¹²⁾. Anche per tale motivo è importante il trattamento laser della malformazione capillare di questi pazienti. Secondo alcuni studi l'esposizione di pazienti pediatrici a ripetute anestesi per il trattamento laser non incrementerebbe il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico rispetto alla popolazione⁽¹³⁾. In altri lavori tuttavia le conclusioni sono diverse e vi sono sospetti per una riduzione dello sviluppo neurologico in pazienti sottoposti a ripetute narcosi (≥ 3) in età inferiore a 4 anni.

Quando è interessato l'occhio nella sindrome di SW si possono osservare anomalie vascolari episclerali e coroidali ed eterocromia dell'iride. Il glaucoma rappresenta la complicanza più frequente con possibile danno al nervo ottico a causa dell'aumentata pressione endo-oculare⁽¹⁴⁾. Il 60% dei pazienti sviluppa glaucoma durante l'infanzia ma la restante parte nell'età pediatrica o adulta.

Si pensa che il glaucoma possa generare dalla malformazione vascolare della camera anteriore e dell'aumentata pressione della vena episclerale.

DIAGNOSI

La visita oculistica è indicata per tutti i neonati che presentano una malformazione capillare ad alto rischio della regione fronto-nasale. Questa deve essere fatta nel più breve tempo possibile per poter diagnosticare un eventuale glaucoma mediante la misurazione del tono oculare (tonometria). Dato il rischio di sviluppare

glaucoma anche oltre l'età infantile, sono necessari controlli periodici con o senza la sedazione del paziente in base alla collaborazione dello stesso. Poiché il rischio di sviluppare glaucoma persiste per tutta la vita in questi pazienti, sarebbe raccomandato un controllo oculistico annuale anche negli adulti. L'Elettroencefalogramma è un esame estremamente utile nei pazienti affetti da SWS. In particolare, la presenza di alterazioni EEG potrebbe predire l'insorgenza di crisi comiziali e l'identificazione di Spike intercritici avrebbe un valore predittivo positivo per lo sviluppo di deficit cognitivi.

La risonanza magnetica (RMN) cerebrale è l'esame fondamentale per la conferma dell'interessamento neurologico. Soprattutto nei pazienti di età inferiore ai 2 anni di vita dovrebbe essere effettuata con sequenze specifiche ed interpretata da un radiologo esperto. Nel primo anno di vita infatti sono possibili falsi positivi secondari all'incompleta mielinizzazione cerebrale. In questo periodo l'indagine RMN è indicata solo in caso di presenza di sintomatologia neurologica. Uno studio privo di sedazione e di mezzo di contrasto può evitare i rischi legati alla deposizione del gadolinio nei tessuti e fornire informazioni su anomalie venose corticali, meningee, del plesso coroidale o sulla presenza di ingorgo delle vene midollari ed ependimali, encefalomalacia, atrofia e calcificazioni⁽¹⁵⁾. In ogni caso, nel paziente asintomatico, lo studio completo con il mezzo di contrasto potrebbe essere indicato dopo il compimento del primo anno di età, come suggerito da una consensus multidisciplinare americana⁽¹⁶⁾.

Nei pazienti con sintomatologia neurologica è indicata RMN con mezzo di contrasto in sedazione. In caso di esame negativo, in bambini di età inferiore a 2 anni sarà opportuno ripetere lo stesso a distanza di 1-2 anni. In alcuni studi recenti si sarebbe identificata la possibilità di ottenere informazioni equivalenti o superiori alla RMN con gadolinio mediante l'analisi quantitativa della ADC (Apparent Diffusion of Contrast)⁽⁶⁾.

Nei pazienti stabili non è necessario ripetere la RMN routinariamente, ma solo in caso di peggioramento della sintomatologia.

Molti Autori sottolineano l'importanza della valutazione elettroencefalografica e neuroradiologica precoce anche in pazienti asintomatici per interessamento intracranico al fine di riconoscere i pazienti a rischio di sviluppare problematiche neurologiche, tuttavia la sensibilità, la specificità e i valori predittivi di tali indagini, in assenza di un trattamento farmacologico o chirurgico specifico, sono a tutt'oggi controversi.

A completamento diagnostico potrebbero essere indicati il counseling genetico e l'esame genetico-molecolare su prelievo biotico del tessuto interessato dalla malformazione capillare per la ricerca della mutazione somatica nei geni *GNAQ* (p.R183q) e *GNA11*.

TRATTAMENTO

Il controllo delle crisi epilettiche è fondamentale per la prognosi del paziente dal punto di vista cognitivo. E' importante allertare preventivamente la famiglia del rischio di crisi epilettiche nei pazienti con sindrome di SW in modo da organizzarsi per l'eventuale emergenza con la somministrazione di benzodiazepine estemporanee. Le famiglie vanno inoltre, istruite sui segni di possibili crisi epilettiche nei bambini più piccoli dove potrebbero essere confuse per piccole anomalie comportamentali. I genitori dovrebbero prendere nota di qualsiasi variazione negli atteggiamenti e nei comportamenti del piccolo e riferirli allo specialista. In caso di stato mentale alterato è suggerito anche un elettroencefalogramma per escludere la possibilità di un uno stato epilettico non convulsivo.

Non esistono linee guida per la gestione della cefalea nei pazienti con SW. Vengono suggeriti il sonno, l'ibuprofene, l'idratazione del paziente e l'impiego di antiemetici. La profilassi delle crisi comiziali con farmaci antiepilettici quali l'Acido Valproico, il Levetiracetam, il Tegretol e il Topiramato è stata proposta, ma su quest'ultimo ci sono preoccupazioni riguardo un possibile peggioramento del glaucoma. La fisiopatologia dello sviluppo del glaucoma nei pazienti affetti da SWS è tuttavia differente e negli studi che lo hanno valutato, il topiramato non si è associato ad un aumento del rischio di sviluppare glaucoma. Questo va tenuto presente soprattutto per l'uso del topiramato come farmaco aggiuntivo nelle crisi epilettiche non responsive alla monoterapia ed eventualmente come profilassi antiemicranica. L'utilizzo della terapia antiepilettica prima dell'esordio delle crisi è stato valutato in singole segnalazioni, tuttavia viene considerato dalla maggior parte dei clinici come molto controverso e controindicato.

Altri presidi igienici fortemente raccomandati per la prevenzione di crisi/cefalea/eventi stroke-like sono la dieta bilanciata, il ritmo sonno/veglia regolare, l'adeguata idratazione in corso di eventi infettivi intercorrenti e la prevenzione dei traumi cranici, risparmiando il paziente dalle attività sportive o ricreative a rischio.

Nei soggetti a rischio per interessamento intracranico noto lo specialista neurologo/neuropsichiatra valuterà se iniziare i test neuropsichiatrici sin dall'età di 3-4 anni in modo da diagnosticare precocemente i pazienti a rischio e mettere in opera gli opportuni interventi educativo-comportamentali. I pazienti con episodi epilettici refrattari alla terapia medica e soprattutto quelli affetti da malformazione capillare leptomeningea unilaterale possono essere sottoposti a trattamento neurochirurgico con una significativa riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi comiziali. Spesso l'intervento chirurgico porta alla loro risoluzione permanente. La tipologia di trattamento chirurgico va valutata necessariamente in un Centro Specialistico di chirurgia dell'epilessia.

La fotocoagulazione mediante Dye-laser pulsato rappresenta il metodo di prima scelta per il trattamento della malformazione capillare al volto, per migliorare le condizioni psicologiche del paziente correlate all'aspetto estetico. L'efficacia del trattamento è maggiore se eseguito nella prima infanzia. Sono possibili anche altre opzioni terapeutiche come l'associazione con la Rapamicina topica o l'impiego di tecnologie laser sequenziali che prevedono l'erogazione in rapida sequenza di un doppio impulso Dye-Nd:YAG: i due impulsi a diversa lunghezza d'onda (rispettivamente 595-1064 nm) emessi a distanza di una frazione di secondo consentono la preliminare trasformazione dell'ossiemoglobina in metaemoglobina e una successiva penetrazione della radiazione Nd:YAG fino ad una profondità di 7-8 mm. La metodica sequenziale trova indicazione per il trattamento delle malformazioni capillari ipertrofiche o resistenti al trattamento con Dye laser^(17, 18). In considerazione delle controversie in letteratura circa l'impiego ripetuto dell'anestesia per il trattamento con Dye laser e dell'efficacia di differenti laser è opportuno un consenso informato adeguato con le famiglie dei pazienti, informando i genitori di tutte le possibilità terapeutiche e delle conoscenze attuali.

Al momento il trattamento di prima scelta per il trattamento del glaucoma dei pazienti affetti da SW è la terapia topica con betabloccanti che riducono la produzione di umore acqueo, prostaglandine che aumentano il deflusso di umore acqueo e alfa-agonisti che agiscono su entrambi i fattori. L'intervento chirurgico di goniotomia e trabeculotomia sono i trattamenti chirurgici di prima scelta, in questi pazienti le complicanze sono più frequenti e il successo è ridotto rispetto alla popolazione non affetta da SW⁽¹⁹⁾. La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e scheletrici del volto può migliorare la simmetria e l'armonia del volto⁽²⁰⁾ con evidente beneficio psico-sociale.

QUESITO 1

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce di problematiche neurologiche?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

La risposta al quesito 1 si basa sui risultati presentati dallo studio di Bar et al, 2018⁽²¹⁾. Sono stati presi in esame 11 pazienti. In 8 di questi erano presenti asimmetrie nei tracciati EEG ed in 5 non erano presenti asimmetrie. Di questi 8 pazienti, 6 hanno successivamente sviluppato crisi epilettiche. Negli EEG sono poi stati valutati la presenza di Spike o “Sharp Waves”. Questi erano presenti in 6 pazienti. Cinque di questi hanno successivamente sviluppato crisi epilettiche. Dei pazienti che non presentavano anomalie all’EEG, uno ha sviluppato crisi epilettiche. Lo studio suggerisce un buon valore predittivo positivo e negativo. Si tratta però di una case-series su soli 11 pazienti e quindi la validità scientifica è purtroppo limitata. La raccomandazione è in ogni caso forte a favore poiché vi è un indubbio vantaggio a fronte di svantaggi non significativi.

RACCOMANDAZIONI

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, anche in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce delle problematiche neurologiche potenzialmente correlate alla Sindrome di Sturge Weber.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)

Nota: Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite “*nevus flammeus neonatorum*”.

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da Sindrome di Sturge Weber con malformazione capillare del volto è indicata l’associazione con farmaci antiangiogenetici ad uso topico (Rapamicina) rispetto al trattamento Pulse Dye-laser in monoterapia?

Nei pazienti affetti da malformazione capillare del volto è indicato il trattamento precoce in età pediatrica mediante fotocoagulazione con Dye laser pulsato per migliorare le condizioni psicologiche del paziente correlate all'aspetto estetico (vedi raccomandazioni terapeutiche nel Capitolo su Malformazioni Capillari).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, è stato analizzato uno studio di fase II randomizzato in doppio cieco placebo/controllo: Marques L 2015⁽²¹⁾.

Lo studio si basa su 23 pazienti con SW sui quali sono stati valutati 4 interventi: placebo, PDL, rapamicina, e PDL + rapamicina. La risposta clinica e istologica è stata valutata a vari intervalli dopo l'intervento.

La popolazione è molto limitata (23 pazienti); la qualità metodologica sembra buona ma, vista la limitatezza del campione, non può fornire indicazioni robuste riguardo efficacia e sicurezza. Lo studio è coerente con la conclusione anche se la significatività statistica limita la forza della raccomandazione. Lo studio include una popolazione target ed effettua un confronto diretto. I benefici sono probabili, dal momento che l'associazione con la rapamicina ha dato lo score migliore e la massima riduzione di capillari all'istologia rispetto agli altri interventi. I danni potrebbero derivare da un assorbimento del farmaco rapamicina attraverso la cute affetta. La fattibilità è un problema perché il trattamento topico con rapamicina è off-label e costoso e non garantito dal sistema sanitario nazionale. Per tale motivo sarebbe totalmente a carico del paziente. Sebbene lo studio sia ben costruito a favore dell'impiego di rapamicina, il piccolo numero di pazienti inficia la significatività statistica e la difficile fattibilità (uso off-label) ne limita la possibile applicazione.

RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti con S. di Sturge-Weber il trattamento della malformazione capillare del volto con Pulse-Dye Laser in associazione alla Rapamicina ad uso topico ha dato dei risultati favorevoli in un campione limitato di pazienti. Sono necessari ulteriori trials clinici per stabilire se l'utilizzo della Rapamicina topica abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia.

(Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici)

QUESITO 3

In presenza di una malformazione capillare che interessa le palpebre è indicato eseguire una visita oculistica in tempi brevi ai fini di una diagnosi precoce di un possibile glaucoma?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3, è stata analizzata una revisione sistematica della letteratura⁽²²⁾.

Nella revisione sistematica di Javaid et al. Si conferma che l'interessamento della palpebra superiore è un fattore di rischio per il glaucoma. La raccomandazione si basa su una proposta di review dove gli autori raccomandano come parere dell'esperto di prolungare il follow up del paziente per tutta la vita (Silverstein et al.) Nell'articolo di Reyes-Capo su una serie di pazienti l'interessamento palpebrale viene identificato come fattore di rischio per il glaucoma. Questa raccomandazione può portare solamente a benefici derivanti dalla diagnosi precoce del glaucoma in assenza di danni possibili. Sarà poi lo stesso oculista a decidere se il paziente deve essere sottoposto a visita in narcosi con misurazione del tono oculare. Gli studi citati sono coerenti con le conclusioni.

L'impatto potenziale è positivo perché l'identificazione precoce dei pazienti affetti da glaucoma permette di instaurare rapidamente la terapia più adeguata in modo da evitare le possibili complicanze.

L'intervento è facilmente attuabile poiché necessita solo della presenza dell'oculista all'interno della struttura. La raccomandazione è forte a favore dal momento che i benefici sono certi. Il ritardo diagnostico di un glaucoma, infatti, può portare a conseguenze permanenti e gravi.

RACCOMANDAZIONI

In tutti i neonati con una malformazione capillare del viso che interessa anche la regione palpebrale è indicato effettuare una visita oculistica in tempi brevi per una diagnosi precoce di un possibile glaucoma mediante tonometria.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+)

Nota: Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".

QUESITO 4

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicata l'effettuazione di un esame RMN encefalo nel primo anno di vita ai fini della diagnosi di un eventuale

coinvolgimento del SNC oppure l'effettuazione di neuroimaging è indicato solo in caso di comparsa di sintomi neurologici?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'esecuzione della sola valutazione clinica (associata ad EEG) è sufficiente nel caso di un bambino asintomatico. Inoltre la RMN, per ragioni tecniche e fisiopatologiche può essere scarsamente attendibile prima dell'anno di vita, soprattutto se effettuata senza mdc, senza sequenze ad hoc e in centri non specializzati. L'evidenza è tratta da valutazioni espresse sulla base di parere degli esperti^(24,25) e da case series⁽²¹⁾ e non essendoci trattamenti specifici disponibili nei bambini con interessamento intracranico l'evidenza scientifica è molto modesta. La raccomandazione è forte a favore poiché non vi sono chiari vantaggi nell'eseguire una RMN prima dell'anno di età mentre gli svantaggi non sono trascurabili per la necessità di eseguire una sedazione profonda.

RACCOMANDAZIONI

Durante il primo anno di vita, in presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, l'effettuazione di neuroimaging mediante esame RMN encefalo con mdc è indicata solo in caso di comparsa di sintomi neurologici.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4)

In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber potrebbe essere indicato uno screening neonatale mediante esame RMN encefalo basale, eseguito in sonno naturale senza mezzo di contrasto nei primi due mesi di vita, pur tenendone in considerazione la scarsa sensibilità e l'elevata percentuale di falsi negativi.

(Raccomandazione basata sulla buona pratica clinica, GPP)

QUESITO 5

La terapia farmacologica con acido acetil-salicilico è indicata per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo nella Sindrome di Sturge Weber?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

L'analisi della letteratura al riguardo ha prodotto esclusivamente articoli basati sul parere di esperti^(24, 25).

La somministrazione di aspirina a basse dosi potrebbe ridurre il rischio di insulti neurologici per la mancata formazione di fenomeni trombotici nei vasi malformati dell'encefalo colpito dalla patologia.

Gli effetti collaterali derivanti dalla somministrazione di aspirina sarebbero minimi e sempre controllabili. Va precisato tuttavia che l'indicazione è ancora discussa e vi sono alcuni centri che non la pongono.

La raccomandazione che ne deriva è di conseguenza forte a favore ma l'evidenza scientifica è scarsa.

RACCOMANDAZIONI

Nella Sindrome di Sturge Weber non esiste una terapia farmacologica mirata per il contenimento della progressione dei sintomi neurologici nel bambino. Potrebbe essere indicata la terapia farmacologica con acido acetil-salicilico a basse dosi (3-5mg/Kg di peso) per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4)

QUESITO 6

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e delle deformità scheletriche nella sindrome di Sturge Weber può migliorare la simmetria e l'armonia del volto?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 6, è stata analizzata una serie di casi⁽²³⁾.

L'articolo riporta una interessante tecnica in due passaggi a distanza di mesi tra le due fasi. Secondo questo approccio nel primo passaggio viene corretta la deformità dento-scheletrica e nel secondo l'asimmetria dei tessuti molli.

Purtroppo la casistica estremamente ridotta (2 soli casi) impedisce di effettuare qualsiasi considerazione sulla applicabilità nella popolazione di pazienti affetti da SWS.

I risultati ottenuti sono discreti ma l'approccio è intellettualmente valido. Pertanto lo studio è poco rilevante e carente per assenza di comparatori. Comunque, la procedura di correzione scheletrica e dei tessuti molli nelle ipertrofie associate alla SWS potrebbe produrre un significativo miglioramento della simmetria del volto dei pazienti con evidente beneficio psico-sociale.

I danni possibili sono legati al rischio operatorio e alle possibili complicanze legate all'intervento.

Nel complesso l'intervento è probabile che possa dare beneficio ed è fattibile nei centri esperti che gestiscono le anomalie vascolari e posseggono chirurghi plastici o maxillofacciali con esperienza in questo campo.

Gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati. Pur non essendoci una popolazione di controllo è noto il disagio della deformità del volto in questo gruppo di pazienti e la possibilità di correggere o migliorare la deformità può costituire un indubbio vantaggio.

RACCOMANDAZIONI

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e scheletrici del volto potrebbe essere indicata per migliorare la simmetria e l'armonia del volto.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

Acknowledgments:

Questo capitolo è stato scritto con la collaborazione dell'Associazione Italiana Sindrome di Sturge Weber.

BIBLIOGRAFIA

1. Sturge Weber Syndrome. National Organization for Rare Disorders. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/sturge-weber-syndrome/>. Accessed: January 4, 2018.
2. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med.* 2013;368:1971–1979.
3. Polubothu S, Al-Olabi L, Carmen Del Boente M, et al. GNA11 Mutation as a Cause of Sturge-Weber Syndrome: Expansion of the Phenotypic Spectrum of Gα11 Mosaicism and the Associated Clinical Diagnoses. *J Invest Dermatol.* 2020;140(5):1110-1113.
4. Dutkiewicz AS, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Mar;72(3):473-80.
5. Waelchli R, et al. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol.* 2014 Oct;171(4):861-7
6. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge eber syndrome. *F1000Res.* 2016;5.

7. Lance EI, Sreenivasan AK, Zabel TA, Kossoff EH, Comi AM. Aspirin use in Sturge- Weber syndrome: side effects and clinical outcomes. *J Child Neurol.* 2013;28: 213–218.
8. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol.* 2004;30:303–310.
9. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci.* 2008;35:301–307.
10. Lance EI, Lanier KE, Zabel TA, Comi AM. Stimulant use in patients with Sturge- Weber syndrome: safety and efficacy. *Pediatr Neurol.* 2014;51:675–680.
11. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet.* 1995;57:35–45.
12. Hagen SL, Grey KR, Korta DZ, Kelly KM. Quality of life in adults with facial port- wine stains. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:695–702.
13. Terushkin V, Brauer J, Bernstein L, Geronemus R. Effects of general anesthesia on neurodevelopmental abnormalities in children undergoing treatment of vascular anomalies with laser surgery: a retrospective review. *Dermatol Surg.* 2017; 43:534–540
14. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol.* 2017.
15. Lo W, Marchuk DA, Ball KL, et al. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:214–223.
16. De la Torre AJ, Luat AF, Juhász C, et al. A Multidisciplinary Consensus for Clinical Care and Research Needs for Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2018;84:11-20.
17. Borges da Costa JI, Boixeda P, Moreno C, Santiago J. Treatment of resistant port-wine stains with a pulsed dual wavelength 595 and 1064 nm laser: a histochemical evaluation of the vessel wall destruction and selectivity. *Photomed Laser Surg.* 2009 Aug;27(4):599-605.
18. Alster TS1, Tanzi EL. Combined 595-nm and 1,064-nm laser irradiation of recalcitrant and hypertrophic port-wine stains in children and adults. *Dermatol Surg.* 2009 Jun;35(6):914-8;
19. Saltzmann RM, Reinecke S, Lin X, Cavanagh HD, Whitson JT. Long-term out-comes of a pseudo 360-degree trabeculotomy ab externo technique for congenital glaucoma at children’s medical center. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:689–698.
20. Yamaguchi K, Lonic D, Chen C, Lo LJ. Correction of Facial Deformity in Sturge-Weber Syndrome. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(8):e843.
21. Bar C, Kaminska A, Nabbout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: A pilot study. *Epilepsy Res.* 2018 Jul;143:75-78.
22. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, Baselga E, Redondo P. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jan;72(1):151-8.e1.
23. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol.* 2018;38(1):409-416.
24. Comi A. Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome. *Semin Pediatr Neurol.* 2015 Dec;22(4):295-301.
25. Comi A. Sturge–Weber syndrome. Chapter 11. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 132 (3rd series) Neurocutaneous Syndromes.* M.P. Islam and E.S. Roach, Editors; 2015 Elsevier.
26. Yamaguchi K, Lonic D, Chen C, Lo LJ. Correction of Facial Deformity in Sturge-Weber Syndrome. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016 Aug 15;4(8):e843.

2.B – SINDROME DI OSLER-WEBER-RENDU o TELEANGECTASIA

EMORRAGICA EREDITARIA (HHT)

DEFINIZIONE

La teleangectasia emorragica ereditaria (HHT), nota anche come malattia di Rendu-Osler-Weber, è una patologia a trasmissione autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di teleangectasie mucocutanee e malformazioni arterovenose multidistrettuali. È caratterizzata da sanguinamenti ricorrenti (epistassi), multiple telangectasie e malformazioni artero-venose negli organi maggiori ^{1,2} La patologia, per via della sua presentazione sistemica, è di competenza multidisciplinare e l'otorinolaringoiatra riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce e nel trattamento della malattia di Rendu-Osler-Weber, dal momento che una delle prime e più evidenti manifestazioni della patologia è l'epistassi.

EPIDEMIOLOGIA

La teleangectasia emorragica ereditaria è una malattia rara, la cui incidenza è difficilmente calcolabile con precisione a causa di un elevato numero di casi non diagnosticati. La prevalenza della patologia è di 1 persona su 5000-8000 con uguale distribuzione tra i due sessi.³ Nell'85% dei casi di pazienti con diagnosi confermata sono state riscontrate mutazioni dei geni ENG (HHT1) o ACVRL1 (HHT2). In una minoranza dei casi (1-2%), sono state identificate mutazioni di SMAD4 (che nel 25% dei casi insorge *de novo*) associata ad alto rischio di sviluppo di poliposi intestinale o di tumore del colon-retto.⁴ Studi più recenti hanno identificato anche il gene GDF2 come responsabile della malattia (<1% dei casi). Nella restante percentuale (10-15%) non viene individuata la mutazione, pur potendo confermare la diagnosi secondo i criteri clinici.

EZIOPATOGENESI

Le proteine espresse in modo anomalo costituiscono i recettori e i co-recettori della proteina TGFβ espressi nelle cellule endoteliali.³ La teoria più accreditata dagli studi recenti afferma che il deficit delle proteine che mediano la trasduzione del segnale TGFβ nelle cellule endoteliali sia la causa delle anomalie vascolari. Non è ancora chiaro quale sia il meccanismo esatto che correla le alterazioni genetiche ai difetti strutturali vascolari,

ma, secondo studi su modelli murini, si sospetta che la singola alterazione genetica non sia sufficiente allo sviluppo delle alterazioni vascolari, e che sia necessario un ulteriore trigger secondario proangiogenetico (es. espressione ectopica di fattore di crescita endoteliale, infiammazione, fattori ambientali, stress meccanici).³

Le lesioni teleangectasiche si presentano come dilatazione focale della venula post capillare che si allarga fino alla connessione con un'arteriola a sua volta dilatata. Il risultato è una connessione arterovenosa non intercalata da un letto capillare, associata a un infiltrato linfocitario perivascolare. Si teorizza che le MAV siano il risultato del rimodellamento vascolare progressivo di queste lesioni più piccole.⁵

QUADRO CLINICO

Le manifestazioni nei singoli pazienti variano per età di insorgenza dei sintomi, frequenza e gravità delle lesioni vascolari anche all'interno dello stesso sottotipo genetico e della stessa famiglia.⁵

La patologia si manifesta con teleangectasie cutanee e mucose, interessanti principalmente mucosa nasale, cute, cavo orale e tratto gastrointestinale, e malformazioni arterovenose (MAV) localizzate a livello polmonare, epatico e cerebrale (più raramente interessano anche il pancreas e i vasi del midollo spinale).

Le manifestazioni più caratteristiche sono l'epistassi (95% dei casi), teleangectasie mucocutanee (80% casi) più evidenti a livello di labbra, lingua, cavo orale, regione malare e dita delle mani.

La presenza di malformazioni arterovenose viscerali può causare complicanze dovute alla presenza di shunts o a possibili emorragie determinate dalla combinazione di fragilità del vaso e struttura inadeguata e alta pressione del flusso ematico.⁵

L'epistassi è conseguenza della presenza di teleangectasie mucose a livello della mucosa nasale le cui pareti tipicamente fragili si rompono facilmente a fronte di minimi insulti termici o meccanici. Alcuni pazienti presentano epistassi infrequenti e di scarsa entità, altri possono invece manifestare quadri gravi che determinano anemizzazione profonda incidendo in maniera significativa sulla qualità di vita del paziente.⁶ Le epistassi spontanee e ricorrenti sono di entità e frequenza variabile e insorgono in media intorno ai 12 anni o comunque antecedentemente ai 21 anni di età nella quasi totalità dei casi.⁷

Le MAV polmonari sono asintomatiche nella maggior parte dei casi, ma possono complicarsi in quadri dispnoici e ipossiemicici causati dagli shunts arterovenosi (complicanze che possono verificarsi soprattutto dopo la quarta decade). La presenza di shunts permette il verificarsi di embolie paradosse di varia natura (batterica,

gassosa, da una trombosi venosa profonda, ecc) che possono determinare quadri di ischemia o ascessi cerebrali.

8

Le MAV gastrointestinali (15-30%) possono causare uno stitlicidio cronico e conseguente anemia e sono indagabili mediante gastroduodenoscopia, videocapsula e colonscopia ^{5,9}

Le MAV epatiche sono asintomatiche o mostrano solo un lieve aumento di GGT nel 90% dei casi. Più raramente uno shunt arteroportale può dare complicanze quali ipertensione portale, ipertensione portopolmonare,¹⁰ ascite, encefalopatia ed ematemesi ¹⁰ o complicanze quali scompenso cardiaco e colangite necrotizzante per furto dell'apporto arterioso.¹¹ Il metodo ideale per osservare le MAV epatiche è l'ecografia con Doppler.

Le malformazioni vascolari cerebrali (10-20%, più comuni in HHT1) nella maggior parte dei casi si presentano come fistole arterovenose e possono causare emorragie cerebrali, emicranie, ictus, attacchi ischemici transitori e quadri epilettici. Si pensa che tali lesioni siano presenti fin dalla nascita e che il loro sviluppo si completi durante l'infanzia. ⁵

Le MAV spinali sono significativamente meno frequenti (<1% dei casi) rispetto alle MAV cerebrali e insorgono tipicamente come paralisi o dolore alla schiena. ⁶

DIAGNOSI

Per confermare la diagnosi di teleangectasia emorragica ereditaria vengono utilizzati i criteri di Curaçao che includono: epistassi spontanea ricorrente, presenza di teleangectasie mucocutanee, presenza di malformazioni arterovenose viscerali, anamnesi familiare positiva per la patologia. ⁵

La diagnosi è confermata con la presenza di almeno tre dei criteri sopraelencati.⁴ Con la presenza di due criteri su quattro, la malattia viene sospettata mentre la presenza di meno di due criteri permette di considerare improbabile la diagnosi di HHT. ¹² La diagnosi può essere confermata anche in assenza dei criteri di Curaçao avvalendosi della positività dell'indagine genetica. ¹³

L'applicazione dei criteri diagnostici sui pazienti pediatrici può essere fuorviante, in quanto sintomi e segni della malattia si sviluppano generalmente durante l'adolescenza e possono essere assenti nei bambini. ⁷

In seguito alla conferma della diagnosi, viene eseguita un'indagine genetica per identificare il gene mutato. La ricerca viene estesa anche ai familiari del paziente come screening volto ad identificare i casi asintomatici o scarsamente sintomatici.⁵ Il difetto genetico viene identificato nell'80-85% di casi.

A seguito della conferma diagnostica e/o dell'identificazione della mutazione, è opportuno eseguire alcune indagini cliniche e strumentali volte alla ricerca delle eventuali malformazioni arterovenose. L'esame obiettivo completo con particolare attenzione all'ispezione delle teleangectasie è imprescindibile per un corretto inquadramento clinico del paziente. L'esame emocromocitometrico completo deve essere ripetuto frequentemente nei pazienti con sanguinamenti ricorrenti. L'ecocardio-Bubble e TC torace sono esami mirati alla ricerca di eventuali shunts e MAV polmonari o per individuare precocemente un quadro di ipertensione polmonare. Se gli accertamenti hanno esito negativo, andranno ripetuti a distanza di 5 anni. In presenza di un riscontro positivo ogni caso è affidato alla valutazione multidisciplinare per stabilire un'indicazione terapeutica o avviare il paziente al follow-up con lo scopo di monitorare lesioni che nel tempo possono raggiungere dimensioni tali da meritare un trattamento. Per pazienti con piccole MAV non trattate o lesioni dubbie o microscopiche il periodo di follow-up dovrebbe essere determinato caso per caso (tra uno e cinque anni). La TAC del torace dovrebbe quindi essere effettuata entro 6-12 mesi dopo l'embolizzazione e poi circa ogni 3 anni anche per identificare l'eventuale riperfusione di lesioni già trattate.¹⁴

L'ecografia epatica, non invasiva e priva di complicanze procedurali, è l'esame di scelta per l'identificazione di MAV epatiche, ai fini diagnostici, terapeutici e prognostici. L'angiografia, eseguita mediante cateterismo, è stata tradizionalmente considerata lo "standard di riferimento" diagnostico, ma è un esame invasivo, e pertanto usato più raramente. La TAC o RMN dell'addome seppur caratterizzati da specifica accuratezza diagnostica, presentano una scarsa applicabilità per gli elevati costi, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e gli effetti collaterali secondari alla somministrazione di mezzo di contrasto.¹⁴ Gastrosopia/colonsopia sono indicati nei casi di anemizzazione cronica non correlabile all'epistassi o in presenza di melena o ematemesi. È raccomandato eseguire una RMN encefalo almeno una volta nella vita preferibilmente il più precocemente possibile, da ripetere per sorveglianza in caso di positività.⁷

SCREENING

È necessario effettuare uno screening sui membri della famiglia di pazienti con diagnosi di HHT in modo da individuare potenziali affetti misconosciuti. Lo screening polmonare è fortemente consigliato per tutti i pazienti con HHT possibile e viene eseguito con un'ecocardiografia con contrasto (Eco Bubble) o con una TC polmonare. Lo screening epatico viene eseguito generalmente attraverso un'ecografia doppler addominale. In pazienti con mutazione del gene SMAD4 lo screening prevede anche l'esecuzione di una colonscopia a partire dall'età di 15 anni.¹⁴

PROGNOSI

La maggior parte dei pazienti HHT che ha accesso a cure sanitarie presenta un'aspettativa di vita paragonabile alla popolazione generale. È stato evidenziato un aumento della mortalità nei pazienti con presentazione durante l'infanzia e l'adolescenza soprattutto a causa di MAV cerebrali e, più tardivamente, di complicanze avvenute durante una gravidanza.

TRATTAMENTO

Dal momento che non è ancora stato identificato un bersaglio terapeutico che permetta di curare la malattia in modo definitivo, l'approccio terapeutico prevede una strategia di supporto e prevenzione delle complicanze. Il trattamento deve essere personalizzato sulla base delle manifestazioni presentate dal singolo paziente. Uno dei principali obiettivi terapeutici è rappresentato dal controllo dell'epistassi e dell'anemia sideropenica determinata dalle emorragie ricorrenti. L'anemia da stitico cronico può essere trattata con ferro per via orale o endovenosa, o con l'impiego di trasfusioni nei casi più gravi.

La gestione delle epistassi parte dalla corretta informazione del paziente sulla gestione domiciliare, consigliando l'utilizzo di pomate nasali, umidificazione dell'ambiente domestico e chiusura del vestibolo nasale con garze grasse. Qualora tali rimedi risultino inefficaci, si possono prendere in considerazione trattamenti sia medici che chirurgici.

Le terapie per uso topico vengono impiegate per il trattamento di epistassi di entità lieve. I farmaci che possono essere utilizzati per questo scopo sono l'acido tranexamico in gel, gli estrogeni in pomata, la mupirocina topica e bevacizumab topico. Si tratta di formulazioni applicabili direttamente sulla mucosa nasale, che rappresentano

un'opzione non invasiva e priva di effetti collaterali per via dell'assorbimento locale del principio attivo. Lo svantaggio di questa strategia terapeutica è rappresentato dalla scarsa applicabilità sui casi di epistassi di entità maggiore e dalla variabilità soggettiva della risposta al trattamento. Alcuni autori hanno inoltre proposto l'iniezione locale di sostanze sclerosanti con risultati incoraggianti seppur eseguiti su casistiche esigue.¹⁵

Tra le opzioni chirurgiche come prima scelta sono preferibili trattamenti endoscopici, mini-invasivi con l'ausilio di strumenti delicati (Argon-Plasma o laser) che consentono il trattamento selettivo delle teleangectasie nasali, risultando ben tollerati e ripetibili.^{16,17} L'embolizzazione sotto controllo angiografico dei principali apporti vascolari arteriosi delle cavità nasali è un trattamento con un'efficacia di breve durata, da riservare a casi selezionati, in quanto anche questo non scevro da complicanze, anche gravi. L'intervento di settodermoplastica, uno dei primi interventi proposti, trova oggi indicazioni limitate, andando ad agire solo sulle lesioni localizzate a livello del setto nasale.

Nei casi refrattari, con importante compromissione della qualità della vita, può essere proposta la chiusura chirurgica delle fosse nasali. Tale metodica, irreversibile, va presa in considerazione in caso di mancata risposta a tutti gli altri trattamenti meno invasivi.¹⁸

Le terapie sistemiche prevedono l'uso di farmaci che a causa della loro formulazione possono causare una serie di effetti collaterali. Sul versante medico nuove e recenti linee di ricerca hanno sviluppato terapie dirette contro fattori implicati nei meccanismi patogenetici dell'HHT. La Talidomide, ad esempio, somministrata per via orale, ha mostrato un'efficacia nel controllo delle epistassi con scarsi effetti collaterali.^{19,20,21} Il bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro VEGF è stato somministrato sia per via endovenosa che intranasale tramite iniezioni submucose o spray, con difficoltà nel trovare un equilibrio fra efficacia ed effetti collaterali.^{5,21} Il pazopanib è un inibitore di VEGF e si trova attualmente in fase II di trial clinico (controllo con placebo).

È stata proposta anche una terapia di tipo ormonale, con estrogeni-progesterone e tamoxifene, sulla base di osservazioni riguardo la capacità degli estrogeni di indurre metaplasia squamosa sull'epitelio respiratorio, costituendo una maggiore protezione delle teleangectasie sottostanti.^{7,22} Altre strategie di tipo medico sono state messe in campo per intervenire sul controllo dell'attività antifibrinolitica quali l'acido aminocaproico, con scarsi risultati e l'acido tranexamico che invece ha mostrato, in una certa percentuale di casi, un'efficacia soddisfacente.⁷

Le teleangectasie orali sanguinanti possono essere trattate con l'ausilio della fotocoagulazione laser in sedute multiple.¹⁷

L'embolizzazione è il trattamento di elezione per le MAV polmonari in adulti e bambini e permette di ottenere benefici a lungo termine, se effettuata in centri di riferimento per la malattia. La selezione dei casi da trattare mediante embolizzazione è basata sul diametro dell'arteriola afferente, generalmente uguale o superiore a 3 mm.¹⁴ Ai pazienti con MAV polmonari anche asintomatiche sono precluse le immersioni subacquee ed è fortemente raccomandata la profilassi antibiotica prima di sottoporsi a interventi chirurgici o cure odontoiatriche.^{7,14}

Il trattamento delle MAV gastrointestinali non è generalmente necessario, a meno che non vi sia un insuccesso della terapia sostitutiva con ferro al fine di mantenere adeguato il livello di emoglobina. Le lesioni gastrointestinali possono essere trattate localmente con trattamento endoscopico.⁷

Il trattamento delle MAV cerebrali quando indicato si avvale di tecniche quali embolizzazione, microchirurgia e radiologia interventista.⁵

QUESITI CLINICI, INTERPRETAZIONE DELLE PROVE E RACCOMANDAZIONI

Il panel degli autori ha formulato 5 quesiti clinici relativi alla patologia HHT. Per rispondere a tali quesiti sono state identificate le recenti Seconde Linee Guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria.¹⁴ La qualità metodologica delle linee guida è stata valutata in modo indipendente da tre valutatori tramite lo strumento AGREE II. Lo score complessivo AGREE II è risultato essere 83% (Dimensione 3: 85%; Dimensione 6: 100%), per cui le linee guida sono state accettate, avendo superato la soglia minima di accettabilità del 60% (Dimensioni 3 e 6: soglia 50%) prevista dal Manuale Operativo CNEC, versione 3.02 – febbraio 2020.

Il panel degli autori ha deciso di adottare senza alcuna modifica le raccomandazioni originali delle linee guida internazionali relative ai 5 quesiti clinici individuati, avendo verificato che tali raccomandazioni sono aggiornate, attendibili, accettabili da parte dei pazienti/familiari e associazioni di pazienti, applicabili e implementabili nel contesto italiano.

QUESITO 1:

Come deve essere eseguita la diagnosi di HHT?

Per confermare la diagnosi di teleangectasia emorragica ereditaria vengono utilizzati i criteri di Curaçao che includono: epistassi spontanea ricorrente, presenza di teleangectasie mucocutanee, presenza di malformazioni arterovenose viscerali, anamnesi familiare positiva per la patologia.

La diagnosi è confermata con la presenza di almeno tre dei criteri. Con la presenza di due criteri su quattro, la malattia viene sospettata, mentre la presenza di meno di due criteri permette di considerare improbabile la diagnosi di HHT. La diagnosi può essere confermata anche in assenza dei criteri di Curaçao avvalendosi della positività dell'indagine genetica.

In seguito alla conferma della diagnosi, viene eseguita un'indagine genetica per identificare il gene mutato. La ricerca viene estesa anche ai familiari del paziente come screening volto ad identificare i casi asintomatici o scarsamente sintomatici. Il difetto genetico viene identificato nell'80-85% di casi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria ¹⁴.

RACCOMANDAZIONI

1. La diagnosi di HHT deve essere effettuata utilizzando i criteri di Curaçao o identificando una mutazione causale.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

2. È raccomandato che i clinici considerino la diagnosi di HHT in pazienti con uno o più criteri Curaçao.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

3. I figli asintomatici di un genitore con HHT dovrebbero essere considerati portatori di HHT possibile, a meno che la diagnosi non venga esclusa dai test genetici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

4. Il gruppo di esperti raccomanda ai medici di indirizzare i pazienti alla ricerca genetica delle mutazioni responsabili di HHT al fine di:

- a) identificare la mutazione causale in una famiglia con diagnosi di HHT confermata clinicamente;
- b) stabilire una diagnosi nei parenti di un paziente con una mutazione nota, compresi individui asintomatici o minimamente sintomatici ed individui che esprimono la volontà di eseguire test prenatali;
- c) stabilire una diagnosi di HHT in soggetti che non soddisfano i criteri diagnostici clinici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

5. Per i pazienti che risultano negativi per mutazioni in ENG e ACVRL1, il test per la ricerca di mutazioni in SMAD4 dovrebbe essere considerato al fine di identificare la mutazione causale.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

QUESITO 2:

Come deve essere gestita l'epistassi nei pazienti HHT?

L'epistassi è conseguenza della presenza di teleangectasie mucose a livello della mucosa nasale le cui pareti tipicamente fragili si rompono facilmente a fronte di minimi insulti termici o meccanici. Alcuni pazienti presentano epistassi infrequenti e di scarsa entità, altri possono invece manifestare quadri gravi che determinano anemia profonda incidendo in maniera significativa sulla qualità di vita del paziente.⁶ Le epistassi spontanee e ricorrenti sono di entità e frequenza variabile e insorgono in media intorno ai 12 anni o comunque antecedentemente ai 21 anni di età nella quasi totalità dei casi.⁷

La gestione delle epistassi parte dalla corretta informazione del paziente sulla gestione domiciliare, consigliando l'utilizzo di pomate nasali e l'umidificazione dell'ambiente domestico. Le terapie per uso topico vengono impiegate per il trattamento di epistassi di entità lieve. I farmaci che possono essere utilizzati per questo scopo sono l'acido tranexamico. Alcuni autori hanno inoltre proposto l'iniezione locale di sostanze sclerosanti con risultati incoraggianti seppur eseguiti su casistiche esigue.

Tra le opzioni chirurgiche come prima scelta sono preferibili trattamenti endoscopici, mini-invasivi con l'ausilio di strumenti delicati (Argon-Plasma o laser) che consentono il trattamento selettivo delle teleangectasie nasali, risultando ben tollerati e ripetibili.¹⁶ L'intervento di settodermoplastica, uno dei primi interventi proposti, trova oggi indicazioni limitate, andando ad agire solo sulle lesioni localizzate a livello del setto nasale.

Nei casi refrattari, con importante compromissione della qualità della vita, può essere proposta la chiusura chirurgica delle fosse nasali. Tale metodica, irreversibile, va presa in considerazione in caso di mancata risposta a tutti gli altri trattamenti meno invasivi.¹⁸

Le terapie sistemiche prevedono l'uso di farmaci che a causa della loro formulazione possono causare una serie di effetti collaterali. Sul versante medico nuove e recenti linee di ricerca hanno sviluppato terapie dirette contro fattori implicati nei meccanismi patogenetici dell'HHT mediante molecole come il Bevacizumab e la Talidomide.

Le teleangectasie orali sanguinanti possono essere trattate con l'ausilio della fotocoagulazione laser in sedute multiple.¹⁷

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria¹⁴.

RACCOMANDAZIONI

1. Si consiglia ai pazienti con epistassi HHT correlata di utilizzare terapie topiche idratanti che umidificano la mucosa nasale per ridurre l'epistassi.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

2. Prendere in considerazione l'uso di acido tranexamico orale per la gestione dell'epistassi che non risponde alle terapie topiche idratanti.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

3. Nei pazienti che non hanno risposto alle terapie topiche idratanti, prendere in considerazione terapie ablative per le teleangectasie nasali, compreso il trattamento laser, l'ablazione con radiofrequenza, l'elettrochirurgia e la scleroterapia.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: debole a favore

4. L'uso di agenti antiangiogenici sistemici va riservato alla gestione dell'epistassi che non rispondono a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

5. La settodermoplastica può trovare indicazione per i pazienti la cui epistassi non ha risposto in modo sufficiente a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

6. La chiusura delle fosse nasali è un intervento da riservare a pazienti la cui epistassi non ha risposto sufficientemente a terapie topiche idratanti, terapie ablative e / o acido tranexamico.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

7. E' necessario che i pazienti HHT con epistassi che desiderano un trattamento specifico siano indirizzati in centri specializzati con esperienza nella gestione dell'epistassi HHT correlata per una valutazione specifica ed un trattamento personalizzato.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

8. La gestione dell'epistassi acuta richiede l'utilizzo di materiale emostatico che possieda una bassa probabilità di provocare nuove emorragie con la sua rimozione.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

QUESITO 3

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MAV epatiche nei pazienti HHT?

Le MAV epatiche sono pressoché asintomatiche o mostrano solo un lieve aumento di GGT nel 90% dei casi. Più raramente uno shunt artero-portale può dare complicanze quali ipertensione portale, ipertensione portopolmonare,¹⁰ ascite, encefalopatia ed ematemesi¹⁰ o complicanze quali scompenso cardiaco e colangite necrotizzante per furto dell'apporto arterioso.¹¹ La diagnostica strumentale di lesioni malformative vascolari epatiche è raccomandata nei pazienti con diagnosi confermata di HHT, mentre nei pazienti con sospetta HHT può essere di ausilio nella conferma diagnostica.

Le tecniche di screening possono essere Ecografia con Doppler, la TC con MdC multifase e la RM.

L'ecografia epatica, non invasiva e priva di complicanze procedurali, è l'esame di scelta per l'identificazione di MAV epatiche, ai fini diagnostici, terapeutici e prognostici. Di seconda scelta e riservate a casi selezionati sono la RM e la TC. La RM dell'addome, in particolare con MdC, presenta una minore applicabilità per gli elevati costi e la necessità di collaborazione del paziente, nonché per l'eventuale necessità sedazione in età pediatrica. La TC con MdC è un esame certamente più breve ma espone a radiazioni ionizzanti. L'angiografia,

eseguita mediante cateterismo, è stata tradizionalmente considerata lo "standard di riferimento" diagnostico, ma è un esame invasivo, e pertanto usato più raramente.

Gastrosopia/colonscopia sono indicate nei casi di anemizzazione cronica non correlabile all'epistassi o in presenza di melena o ematemesi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria ¹⁴.

RACCOMANDAZIONI

1. Lo screening per MAV epatiche dovrebbe essere offerto agli adulti con HHT certa o sospetta.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

2. Gli accertamenti diagnostici per MAV epatiche andrebbero eseguiti in pazienti con HHT con sintomi e / o segni indicativi di MAV epatiche complicate (inclusi insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare, markers cardiaci anormali, anomalie dei test di funzionalità epatica, dolore addominale, ipertensione portale o encefalopatia), utilizzando l'ecografia Doppler, la TC multifase con contrasto o la risonanza magnetica addominale con mezzo di contrasto per la valutazione diagnostica delle MAV epatiche.

Qualità delle prove: alta

Forza della raccomandazione: forte a favore

3. Una gestione intensiva di prima linea va riservata solo ai pazienti con MAV epatiche complicate e / o sintomatiche, adattata al tipo di MAV incorsa in complicanze. I pazienti HHT con insufficienza cardiaca ad alta gittata e ipertensione polmonare dovrebbero essere assistiti da un Centro di eccellenza HHT e da un cardiologo esperto in HHT o da una clinica specializzata in ipertensione polmonare.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

4. La prognosi delle MAV epatiche andrebbe stimata utilizzando elementi predittivi disponibili, per identificare i pazienti che necessitano di un monitoraggio più attento.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

5. Prendere in considerazione l'infusione di bevacizumab per via endovenosa in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica ad alta gittata dovuta a MAV epatiche che non hanno risposto in modo sufficiente alla gestione di prima linea.

Qualità delle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

6. Il trapianto di fegato può essere preso in considerazione per i pazienti con complicanze sintomatiche delle MAV epatiche, in particolare insufficienza cardiaca refrattaria ad alta gittata, ischemia biliare o ipertensione portale complicata.

Qualità delle prove: moderata

Forza della Raccomandazione: forte a favore

7. Si raccomanda di evitare la biopsia epatica in qualsiasi paziente con HHT accertato o sospetto.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

8. Evitare l'embolizzazione dell'arteria epatica nei pazienti con MAV epatiche in quanto caratterizzata da efficacia temporanea e rischio significativo di morbilità e mortalità.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

QUESITO 4

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MAV polmonari nei pazienti HHT?

Le MAV polmonari sono asintomatiche nella maggior parte dei casi, ma possono complicarsi in quadri dispnoici e ipossiemicici causati dagli shunts arterovenosi (complicanze che possono verificarsi soprattutto dopo la quarta decade). La presenza di shunts permette il verificarsi di embolie paradosse di varia natura (batterica, gassosa, da una trombosi venosa profonda, ecc) che possono determinare quadri di ischemia o accessi cerebrali.

⁸ In seguito alla conferma diagnostica e/o all'identificazione della mutazione, è opportuno eseguire alcune indagini cliniche e strumentali volte alla ricerca delle eventuali malformazioni arterovenose. L'ecocardio Bubble e TC torace sono esami mirati alla ricerca di eventuali shunts e MAV polmonari o per individuare precocemente un quadro di ipertensione polmonare. Se gli accertamenti hanno esito negativo, andranno ripetuti a distanza di 5 anni. In presenza di un riscontro positivo ogni caso è affidato alla valutazione multidisciplinare per stabilire un'indicazione terapeutica o avviare il paziente al follow-up con lo scopo di monitorare lesioni che nel tempo possono raggiungere dimensioni tali da meritare un trattamento. L'embolizzazione è il trattamento di elezione per le MAV polmonari in adulti e bambini e permette di ottenere benefici a lungo termine, se effettuata in centri di riferimento per la malattia (1, 2). Non ci sono dati a supporto di una tecnica endovascolare migliore rispetto ad un'altra; l'utilizzo di plug o spirali o di altri agenti embolizzanti è prevalentemente dipendente dalle caratteristiche della lesione e dall'esperienza del centro. La selezione dei casi da trattare mediante embolizzazione è basata sul diametro dell'arteriola afferente, generalmente uguale o superiore a 3 mm. Per pazienti con piccole MAV polmonari non trattate o lesioni dubbie o microscopiche il periodo di follow-up dovrebbe essere determinato caso per caso (tra uno e cinque anni).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 4 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria ¹⁴.

RACCOMANDAZIONI

1. Bisognerebbe sottoporre a screening tutti i pazienti con HHT certa o possibile per MAV polmonari.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

2. L'ecocardiografia transtoracica con mezzo di contrasto dovrebbe essere utilizzata come esame di screening iniziale per le MAV polmonari.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

3. Il trattamento di scelta per le MAV polmonari è l'embolizzazione transcateretere.

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

4. I pazienti con MAV polmonari documentate (trattate e non trattate) dovrebbero essere adeguatamente informati sui seguenti consigli a lungo termine:

- a. Profilassi antibiotica per procedure con rischio di batteriemia
- b. Quando si posiziona un accesso venoso, prestare particolare attenzione all'ingresso d'aria.
- c. Evitare le immersioni subacquee

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

5. Deve essere programmato un follow-up a lungo termine per i pazienti con MAV polmonari, al fine di monitorare la crescita delle MAV polmonari non trattate nonché la ri-perfusione di MAV già sottoposte a trattamento

Qualità delle prove: bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

QUESITO 5

Quali sono le procedure diagnostiche e gli approcci terapeutici più adeguati per le MV cerebrali nei pazienti HHT?

Le malformazioni vascolari cerebrali (10-20%, più comuni in HHT1) possono essere asintomatiche, causare emorragie cerebrali, cefalea, disturbi clinici deficitari transitori o progressivi e quadri irritativi di tipo epilettico.

Le malformazioni cerebrovascolari (CVM) differiscono in base al genotipo HHT e si distinguono in più sottotipi: le malformazioni artero-venose (AVM), le fistole artero-venose (AVF), teleangectasie capillari e malformazioni cavernose. I pazienti possono anche avere anomalie di sviluppo venoso (DVA) e / o aneurismi intracranici.

Le terapie attualmente disponibili per le malformazioni cerebrovascolari includono l'embolizzazione endovascolare, la resezione chirurgica, la radiochirurgia o la combinazione di queste. Si tratta di procedure invasive che comportano un rischio di complicanze e sequele cliniche non trascurabile, la cui indicazione deve essere posta sulla base del quadro clinico e dell'analisi dei fattori di rischio e della storia naturale. Le anomalie vascolari cerebrali caratterizzate da un particolare rischio più alto di emorragia nei pazienti con HHT sono gli aneurismi "large" (> 2 cm) e "giganti" (>2.5 cm) e le fistole artero-venose ad alto flusso. Entrambe queste lesioni si verificano molto più frequentemente (quasi esclusivamente, probabilmente a causa del basso tasso di sopravvivenza) nella popolazione neonatale. La maggior parte di queste lesioni, a causa delle loro grandi dimensioni, possono essere osservate con una semplice ecografia della testa nel neonato nei suoi primi giorni di vita o prima della nascita con studi fetali di ecografia e RM.

Le MV cerebrali sono un riscontro frequente negli adulti affetti da HHT, ma il rischio di andare incontro ad emorragia è inferiore rispetto al neonato.²³

Le MAV spinali sono significativamente meno frequenti (<1% dei casi) rispetto alle MAV cerebrali e possono rendersi clinicamente evidenti con emorragie, disturbi compressivi o come algie aspecifiche alla colonna o irradiazione radicolare.⁶

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 5 sono state adottate le raccomandazioni delle seconde linee guida internazionali per la diagnosi ed il management della teleangectasia emorragica ereditaria ¹⁴.

RACCOMANDAZIONI

1. La Risonanza magnetica con e senza mezzo di contrasto, utilizzando sequenze che rilevano i prodotti di degradazione sanguigna è l'esame di scelta per lo screening delle MV cerebrali negli adulti con HHT certa o sospetta.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

2. Gli adulti con un'emorragia acuta secondaria a rottura di MV cerebrale, dovrebbero essere presi in carico presso un centro con competenze neurovascolari per il trattamento definitivo.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

3. Tutti i pazienti con MV cerebrali dovrebbero essere indirizzati presso un centro con competenze neurovascolari per l'esecuzione di ulteriori approfondimenti ed eventuale indicazione a trattamento personalizzato.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

4. Le donne in gravidanza con diagnosi HHT certa o sospetta, che presentano una MV cerebrale asintomatica dovrebbero essere sottoposte a trattamento definitivo della MV cerebrale dopo il parto. Il gruppo di esperti raccomanda che il parto segua i principi ostetrici.

Qualità delle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: debole a favore

Acknowledgments:

Questo capitolo è stato scritto con la collaborazione dell'associazione *HHT Onlus*.

BIBLIOGRAFIA

1. Grigg, C., Anderson, D. & Earnshaw, J. Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ochsner J.* **17**, 157–161 (2017).
2. Cappon, D. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Br. Med. J.* **2**, 997–998 (1948).
3. Gkatzis, K. *et al.* Interaction between ALK1 Signaling and Connexin40 in the Development of Arteriovenous Malformations. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **36**, 707–717 (2016).
4. Kim, Y. H., Choe, S. W., Chae, M. Y., Hong, S. & Oh, S. P. SMAD4 deficiency leads to development of arteriovenous malformations in neonatal and adult mice. *J. Am. Heart Assoc.* **7**, 1–12 (2018).
5. Shovlin, C. L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* **24**, 203–219 (2010).
6. McDonald, J., Bayrak-Toydemir, P. & Pyeritz, R. E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet. Med.* **13**, 607–616 (2011).
7. McDonald J, P. R. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Summary Diagnosis Suggestive Findings. *GeneReviews® [Internet]* 1–25 (2000).
8. Carette, M. F. *et al.* Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **32**, 745–757 (2009).
9. Canzonieri, C. *et al.* Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet. Med.* **16**, 3–10 (2014).
10. Greco, A. *et al.* Different forms of pulmonary hypertension in a family with clinical and genetic evidence for hereditary hemorrhagic teleangiectasia type 2. *Pulm. Circ.* **8**, 4–7 (2018).
11. Brinjikji, W. *et al.* High rates of bleeding complications among hospitalized patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the United States. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **13**, 1505–1511 (2016).
12. Ruiz-Llorente, L. *et al.* Characterization of a family mutation in the 5' untranslated region of the endoglin gene causative of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Hum. Genet.* **64**, 333–339 (2019).
13. Steineger, J. *et al.* Pentraxin 3 level is elevated in hereditary hemorrhagic telangiectasia and reflects the severity of disease-associated epistaxis. *Laryngoscope* **129**, E44–E49 (2019).
14. Faughnan ME *et al.* Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 8. doi: 10.7326/M20-1443. Epub ahead of print. PMID: 32894695.
15. Esteban-Casado, S. *et al.* Sclerotherapy and Topical Nasal Propranolol: An Effective and Safe Therapy for HHT-Epistaxis. *Laryngoscope* **129**, 2216–2223 (2019).
16. Pagella, F. *et al.* Argon plasma coagulation is an effective treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with severe nosebleeds. *Acta Otolaryngol.* **133**, 174–180 (2013).

17. Abiri, A. *et al.* Laser-Assisted Control of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Systematic Review. *Lasers Surg. Med.* **52**, 293–300 (2020).
18. Thomson, R. S. *et al.* The effects of nasal closure on quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* **3**, 178–181 (2018).
19. Invernizzi, R. & Invernizzi, R. Europe PMC Funders Group Efficacy and safety of thalidomide for the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia : results of a prospective phase II clinical trial. **2**, 1–20 (2016).
20. Peng, H. L., Yi, Y. F., Zhou, S. K., Xie, S. S. & Zhang, G. Sen. Thalidomide effects in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia during therapeutic treatment and in Fli-EGFP transgenic zebrafish model. *Chin. Med. J. (Engl).* **128**, 3050–3054 (2015).
21. Buscarini, E. *et al.* Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J. Rare Dis.* **14**, 1–14 (2019).
22. Hsu, Y. P., Hsu, C. W., Bai, C. H., Cheng, S. W. & Chen, C. Medical Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Meta-analysis. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* **160**, 22–35 (2019).
23. Eker OF, Boccardi E *et al.* European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 29;15(1):165. doi: 10.1186/s13023-020-01386-9. PMID: 32600364; PMCID: PMC7322871.

3.B – SINDROME DI COBB

DEFINIZIONE

La Sindrome di Cobb è caratterizzata dall'associazione di anomalie vascolari venose/artero-venose a distribuzione metamERICA con coinvolgimento del midollo spinale, delle vertebre, dei tessuti molli e della cute; talora ci può essere un interessamento viscerale. I segmenti più frequentemente coinvolti sono compresi tra T3 e T9.

EPIDEMIOLOGIA

Estremamente rara con meno di 100 casi riportati in letteratura.

EZIOPATOGENESI

Sconosciuta. Non sono state riportate anomalie cromosomiche, non è familiare e non è ereditaria. La patogenesi è legata ad alterazioni di precursori vascolari presenti nelle prime fasi dell'embriogenesi prima della loro migrazione metamERICA, dal midollo spinale alla cute. I metameri coinvolti possono essere uno (metamerica) od alcuni (multi-metamerica) per cui è stato introdotto anche il termine di "Sindrome metamERICA artero-venosa spinale 1-31 (SAMA 1-31)".

QUADRO CLINICO

Solitamente esordisce durante l'infanzia e l'adolescenza, senza differenza di genere e razza, con sintomatologia neurologica, soprattutto deficit asimmetrici, sensitivi o motori, correlati ad episodi emorragici o di congestione ematica cronica nel midollo spinale. Le lesioni muscolari e ossee possono essere asintomatiche o causare dolore.

Il decorso della malattia non è prevedibile e le lesioni possono restare asintomatiche per lunghi periodi di tempo.

La Sindrome di Cobb viene diagnosticata quando i pazienti presentano tre o più delle seguenti alterazioni:

- Malformazioni vascolari artero-venose intramidollari
- Anomalie vascolari epidurali intra-spinali

- Anomalie vascolari vertebrali
- Anomalie vascolari paravertebrali

Anomalie vascolari cutanee/sottocutanee (“port vein” stain, più raramente angiocheratomi, malformazioni linfatiche ed angiolipomi), nevi melanocitari e “caffè” spots.

DIAGNOSI

Ai fini diagnostici vengono consigliate angio-RMN e angio-TAC del rachide in toto.

TRATTAMENTO

Farmacologica con corticosteroidi; trattamento laser per le anomalie vascolari cutanee; embolizzazione e resezione chirurgica della MAV in casi selezionati.

BIBLIOGRAFIA

1. Cobb Syndrome Manifesting as Repetitive Seizures in a 10-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review - Lin Wan, Wen-Rong Ge, Xiu-Yu Shi, Jing Wang, Lin-Yan Hu, Li-Ping Zou and Guang Yang - Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org 1 December 2019 | Volume 10 | Article 1302
2. Vascular Anomalies Guidelines by SISAV – International Angiology- Vol. 31; April 2015; suppl. 1 to Issue N.2
3. Orphanet- Portale malattie rare- <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=IT>

4.B - BLUE RUBBER BLEB NOEVUS (BRBN) o SINDROME DI BEAN

DEFINIZIONE

La sindrome Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) è malformazione venosa caratterizzata da lesioni cutanee normalmente presenti alla nascita, di dimensioni variabili e di colorito bluastrò, comprimibili e di consistenza gommosa. Le lesioni sono generalmente multiple e disseminate con possibile interessamento viscerale prevalentemente gastro-enterico (tenue in primis) (1). Si associa ad anemia, sideropenia, riduzione dei valori ematici di fibrinogeno ed innalzamento del D-dimero sierico. L'interessamento a carico del SNC è raro. Le lesioni sono di norma asintomatiche, in alcuni casi tuttavia sono state descritte come dolorose (2).

EZIOPATOGENESI

E' una sindrome di rarità estrema con circa 200 casi documentati riportati in letteratura. E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0150). E' una sindrome sporadica sebbene siano state descritte famiglie in cui si è evidenziata una trasmissione ereditaria autosomica dominante (3). E' stato individuato sul braccio corto del cromosoma 9 il gene mutato, recettore della tirosina kinasi, *TEK (TIE2)* (4). L'alterazione a carico di questo gene è correlato ad un aumento del pathway mTOR mediato, conducendo ad un incremento della crescita cellulare e dell'angiogenesi.

QUADRO CLINICO

Le possibili localizzazioni multiple di malattia implicano un approccio di diagnostica con imaging oltre al monitoraggio clinico. Per la localizzazione gastro intestinale (frequente oltre all'interessamento cutaneo) si ricorre ad angio-risonanza addominale, gastro-colonscopia, video capsula magnetica (5), monitoraggio della crasi ematica (le lesioni sono tipicamente associate a micro-sanguinamenti) (6); per possibili localizzazioni sospette a livello del SNC neuro-tc/rmn.

QUESITO 1

Nei pazienti sospetti per BRBN syndrome è opportuno eseguire indagini di immagine ed ematochimiche rispetto alla sola valutazione clinica per la diagnosi e certificazione di malattia di BRBN?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito uno sono stati individuati in letteratura due case report e due case series che consideravano pazienti con BRBN e che riportano l'importanza di un approfondimento di imaging ed ematochimico per la diagnosi e la certificazione di malattia, oltre alla valutazione di un potenziale interessamento extra cutaneo o gastrointestinale (1,2,6,7).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato. Vi è concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione dello studio di imaging e di indagine ematochimica all'interno del percorso di screening e di follow up. Gli interventi diagnostici rendono individuabili possibili localizzazioni viscerali. La scarsa invasività delle metodiche di immagine ed ematochimiche associate alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella gestione del BRBN pone il rapporto costi - benefici in favore del paziente garantendo una consapevolezza delle possibili complicanze.

RACCOMANDAZIONI

**Ai fini della diagnosi e della certificazione di BRBN è indicato che l'esame clinico-anamnestico venga completato da un approfondimento mediante diagnostica di immagine ed ematochimica (crasi ematica).
(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)**

TRATTAMENTO

Le terapie di riferimento includono la chirurgia, in particolare nelle complicanze occlusive intestinali, la foto termocoagulazione laser o argon plasma per via endoscopica, la terapia medica include il Sirolimus (Rapamicina) (8).

Il Sirolimus, inibitore specifico di mTOR, ha dimostrato una ottima efficacia terapeutica definendosi come farmaco di scelta nel trattamento delle forme disseminate e complesse (9). Il farmaco, pur essendo caratterizzato da un buon profilo di efficacia e di sicurezza, anche nella popolazione pediatrica, richiede un attento monitoraggio condotto in un centro specialistico.

QUESITO 2

Nei pazienti con BRBN è indicato valutare il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) rispetto all'utilizzo di altre metodiche medico-chirurgiche al fine di ottenere un miglioramento della condizione clinica cutanea e viscerale mantenendo un buon profilo di sicurezza?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito due sono stati individuati in letteratura una review sistematica, due studi di coorte, due case reports e quattro case series che descrivevano l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Sirolimus (Rapamicina) nei pazienti affetti da BRBN (1,3,4,5,6,7,8,9,10).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro con grado elevato e con conferma del ruolo terapeutico del Sirolimus. Questi ultimi argomentano su efficacia e sicurezza terapeutica per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati.

La terapia immunosoppressiva anche se non risolutiva e pur aumentando il rischio infettivo si configura come l'unica in grado di ottenere buoni risultati ed in grado di contrastare l'evoluitività della malattia. Andrebbe riservata a quei pazienti in cui non fosse possibile praticare la terapia chirurgica o dove l'astensione terapeutica non fosse praticabile.

Tutti gli studi analizzati, tra cui una review sistematica, sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Gli effetti benefici superano gli effetti indesiderati raggiungendo migliori risultati rispetto ad altre metodiche medico-chirurgiche.

RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti con BRBN potrebbe essere indicato il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) per ottenere un miglioramento della condizione cutanea ed un controllo del sanguinamento intestinale mantenendo un buon profilo di sicurezza.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza I++)

BIBLIOGRAFIA

1. Sara Isoldi, Dalia Belsha et al. Diagnosis and management of children with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A multi-center case series. Dig Liver Dis. 2019 Nov;51(11):1537-1546.
2. Hideaki Nakajima, Hiroshi Nouse et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with Long-Term Follow-Up: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Gastrointest Med. 2018; 2018: 8087659.

3. Hideaki Nakajima, Hiroshi Nouse et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome with Long-Term Follow-Up: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018; 2018: 8087659.
4. Julie Soblet, Jaakko Kangas et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *Journal of Investigative Dermatology.* Volume 137, Issue 1, January 2017, Pages 207-216
5. Gu, Zhujun, Wang et al. Magnetically Controlled Capsule Endoscopy in Children: A Single-center, Retrospective Cohort Study. *JPGN.* Volume 69, Number 1, July 2019
6. Mamoon Ur Rashid, Muzammil Muhammad Khan et al. Blue rubber bleb nevus: a rare cause of GI bleeding-review of management. *BMJ Case Rep.* 2019 Dec 16;12(12):e231561.
7. Marta Ivars, Ana Martin-Santiago et al. Fern-shaped patch as a hallmark of blue rubber bleb nevus syndrome in neonatal venous malformations. *Eur J Pediatr.* 2018 Sep;177(9):1395-1398.
8. M Bevacqua, F Baldo et al. Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature. *Paediatr Drugs.* 2019 Jun;21(3):185-193.
9. B Zhang, L Li et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of blue rubber bleb naevus syndrome in paediatric patients. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Jan;45(1):79-85.
10. Ralph Salloum, Courtney E. et al. Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment. *Pediatric Blood and Cancer.* Volume63, Issue11, November 2016, Pages 1911-1914

5.B – SINDROME DI MAFFUCCI

DEFINIZIONE

La Sindrome di Maffucci è caratterizzata dall'associazione di encondromi multipli ed anomalie vascolari.

EPIDEMIOLOGIA

Appartiene al gruppo delle malattie rare (RN0960) e MS OMIM %614569

EZIOPATOGENESI

La Sindrome di Maffucci è sporadica, non ereditaria; correlata alla presenza di mutazioni somatiche a mosaico dei geni *PTHR1*, *IDH1* e *IDH2* (1;2;3). Mutazioni dei geni *IDH* sono coinvolte anche nell'insorgenza di varie neoplasie: “emangiomi a cellule fusate” (4); tumore a cellule granulose giovanile delle ovaie (5;6); gliomi, glioblastomi (7), leucemia mieloide acuta, linfoma a cellule T, colangiocarcinoma intraepatico (1), angiosarcoma e adenocarcinoma pancreatico (8).

QUADRO CLINICO

La Sindrome di Maffucci è caratterizzata dalla presenza di encondromi localizzati in particolare nelle ossa delle mani, più raramente alla base cranica (13%) (9) con possibile evoluzione maligna (condrosarcomi), associati ad anomalie vascolari, in particolare malformazioni di tipo venoso e, più raramente, “emangiomi a cellule fusate”. Le anomalie vascolari possono manifestarsi prima o dopo l'insorgenza di encondromi. Quando gli encondromi si osservano per primi la Sindrome di Maffucci può essere inquadrata erroneamente come sindrome di Ollier, sindrome che, a differenza della Sindrome di Maffucci, non presenta anomalie vascolari, ma solo encondromi multipli. Infine va ricordato che le anomalie vascolari della sindrome di Maffucci possono localizzarsi anche in sede viscerale.

DIAGNOSI

La diagnosi è basata su quadro clinico, radiologia convenzionale e risonanza magnetica nucleare.

Ai fini della diagnosi e della certificazione di Sindrome di Maffucci oltre all'esame clinico-anamnestico ed alla diagnostica radiologica non-invasiva potrebbero essere indicati un inquadramento istopatologico e genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Asportazione chirurgica delle malformazioni vascolari e degli encondromi. Riduzione delle fratture secondarie a presenza di encondromi (11).

QUESITO 1

Nei pazienti con sospetta Sindrome di Maffucci quale indagine strumentale è indicata per l'identificazione dei condromi /condrosarcomi e delle anomalie vascolari?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 è stato analizzato l'unico lavoro disponibile in letteratura (10). Tale lavoro è una revisione di casi clinici descritti precedentemente associata a dati provenienti dagli autori.

Indica la RNM come esame strumentale rilevante per differenziare la S. di Maffucci dalla malattia di Ollier. Infatti pur essendo malattie molto simili hanno differenze per quanto riguarda l'insorgenza di malignità. Il lavoro presenta dei limiti legati alla mancanza di una revisione dei dati radiografici ed istologici per quanto riguarda i casi revisionati.

RACCOMANDAZIONI

In pazienti con sospetto di Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato eseguire una RMN total body per una completa valutazione sia delle lesioni ossee e /o cartilaginee sia delle anomalie vascolari.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4)

QUESITO 2

Nei pazienti con la Sindrome di Maffucci quale follow up è indicato per l'identificazione precoce di eventuali complicanze?

In età pediatrica viene consigliato l'esame clinico ogni 6-12 mesi e radiografia delle lesioni ossee ogni 2-3 anni per diagnosi precoce di anomalie della crescita da sottoporre ad intervento chirurgico.

Nell'adulto vengono consigliati periodici esami clinici (12-24 mesi) e radiografici delle lesioni ossee (2-3 anni) per la diagnosi precoce della trasformazione maligna delle lesioni ossee.

A partire dai 30 anni e nel caso di encondromi di diametro > 5-6 cm vengono consigliate RMN total body periodiche (annuale) per la diagnosi precoce di neoplasie maligne in sede extrascheletrica.

Scintigrafia ossea e TAC possono essere alternativi alla RMN in casi particolari.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 è stato utilizzato il medesimo lavoro (10) impiegato per rispondere al quesito 1 che, quindi, presenta le limitazioni già citate.

RACCOMANDAZIONI

Nella Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato un attento follow-up che preveda periodici esami clinici e radiologici per la diagnosi precoce di malignità.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4)

BIBLIOGRAFIA

1. Maria Gnoli, Francesca Ponti, Luca Sangiorgi - Tumor Syndromes That Include Bone Tumors An Update. *Surgical Pathology* 10 (2017) 749–764
2. Makoto Hirata, Masato Sasaki, Rob A. Cairns et al - Mutant IDH is sufficient to initiate enchondromatosis in mice. *PNAS* | March 3, 2015 | vol. 112 | no. 9 | 2829–2834
3. Essia Saiji & Fabienne Gumy Pause & Pierre Lascombes & Christelle Cerato Biderbost & Nathalie Lin Marq & Margaret Berczy & Laura Merlini & Anne-Laure Rougemont- IDH1 immunohistochemistry reactivity and mosaic IDH1 or IDH2 -2019 - *Virchows Archiv* 475:625–636
4. Roel W. ten Broek, Elise M. Bekers, Wendy W. J. de Leng et al - Mutational analysis using Sanger and NGS in sporadic spindle cell hemangiomas *Genes Chromosomes Cancer*. 2017;56:855–860.
5. Deborah F. DeLair, Robert A. Soslow - Gynecologic Manifestations of Less Commonly Encountered Hereditary Syndromes. *Surgical Pathology* 9 (2016) 269–287
6. Fuller P.J., Leung D., Chu S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors - *Clin Genet* 2017; 91: 285–291
7. Charlotte Bonnet, Laure Thomas, Dimitri Psimaras et al - Characteristics of gliomas in patients with somatic IDH mosaicism *Acta Neuropathologica Communications* (2016) 4:31
8. Inga-Marie Schaefer, Jason L. Hornick, Judith V.M.G. Bovée - The role of metabolic enzymes in mesenchymal tumors and tumor syndromes - *Laboratory Investigation* 2018 <https://doi.org/10.1038/s41374-017-0003-6>

9. Soliman Oushy, Maria Peris-Celda, Jamie J. Van Gompel- Skull Base Enchondroma and Chondrosarcoma in Ollier Disease and Maffucci Syndrome- WORLD NEUROSURGERY, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.087>
10. El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, Levin AS, Valle DL, Morris CD, de Macena Sobreira NL - Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. 2020 - Am J Med Genet A. May;182(5):1093-1103.
11. John D. Lubahn, Abdo Bachoura - Enchondroma of the Hand: Evaluation and Management. - J Am Acad Orthop Surg 2016;24: 625-633

6.B – SINDROME CON MALFORMAZIONI CAPILLARI- MALFORMAZIONI ARTERO-VEBOSE (CM-AVM)

DEFINIZIONE

La Sindrome da malformazioni capillari-malformazioni artero-venose (CM-AVM) è caratterizzata, dal punto di vista clinico, da macule cutanee multiple di colore rosso-brunastro rotondeggianti del diametro di 1-3 cm, che raramente superano le 15 unità. Le lesioni possono essere già presenti alla nascita ed aumentare progressivamente di numero nel corso della vita. Esordiscono tipicamente con un alone bianco di vasocostrizione (1). In circa il 30% dei pazienti si possono associare MAV e fistole artero-venose, ad alto flusso, localizzate a livello del sistema nervoso centrale, di cute e sottocute, a livello di muscoli e/o ossa, del volto, del collo, delle estremità. Il loro riscontro è associato ad un aumento di mortalità e morbilità (2).

EZIOPATOGENESI

La sindrome è autosomica dominante, ad alta penetranza e con una variabilità fenotipica ampia, anche all'interno dello stesso nucleo familiare. Si tratta di una entità estremamente rara con prevalenza di 1/10.000 pazienti (3). La sindrome CM-AVM può essere causata da mutazioni a carico del gene RASA1, implicato nelle CM-AVM di tipo 1, o del gene EPHB4, implicato nelle CM-AVM di tipo 2 (4). Questa ultima variante di CM-AVM, di recente definizione, ha un aspetto sovrapponibile alla CM-AVM 1 e può presentare un overlapping con la HHT (hereditary hemorrhagic telangiectasia). La CM-AVM 2 evidenzia un rischio più basso di anomalie vascolari ad alto flusso a carico del sistema nervoso centrale, e comunque meritevole di follow up nel tempo (5,6).

QUADRO CLINICO

Le caratteristiche istologiche delle lesioni cutanee associate sono state descritte in letteratura come caratterizzate da vasi cutanei minimamente dilatati nel derma medio-superiore, con o senza riscontro di eritrociti endoluminali (8,9).

Recenti analisi istologiche (3) suggeriscono che la componente cutanea tipica delle CM-AVM differisca dalle malformazioni di natura capillare sia per caratteristiche istologiche sia immunoistochimiche. Maggiori similitudini sono invece ravvisabili nei confronti delle malformazioni arterovenose di cui la CM-AVM potrebbe rappresentare una fase incipiente. Tuttavia ulteriori studi sono necessari per confermare questa prima ipotesi.

Per una corretta diagnosi è necessario un approccio multidisciplinare che indaghi la componente vascolare (mediante metodiche di imaging adeguate, eco-doppler, RM), la componente cutanea (epiluminescenza), le caratteristiche genetico-istologiche (RASA1/EPHB4) (10,11,12).

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da CM-AVM è indicata una valutazione con dermatoscopia/epiluminescenza in un centro di riferimento per una corretta diagnosi differenziale dalle altre malformazione vascolari semplici e complesse?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 è stato individuato in letteratura un case series che considerava pazienti con CM-AVM e che ha riportato l'importanza della metodica di epiluminescenza per una corretta diagnosi differenziale e per la successiva certificazione di malattia (13).

Lo studio in considerazione è rilevante per la popolazione target, la valutazione con epiluminescenza assume un ruolo rilevante nella diagnosi differenziale. Il beneficio della raccomandazione è quello di favorire una corretta diagnosi differenziale di CM-AVM attraverso una metodica non invasiva, di semplice utilizzo, parte della routine di valutazione dermatologica. L'Intervento è accettabile rispetto al controllo, considerando la non invasività e la rapidità della metodica.

RACCOMANDAZIONI

Per una corretta diagnosi differenziale di CM-AVM rispetto ad altre malformazioni vascolari è indicata una valutazione specialistica che includa la dermatoscopia/epiluminescenza presso un Centro di Riferimento.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3)

QUESITO 2

Nei pazienti affetti da CM-AVM il counseling genetico, l'esame istopatologico e gli esami genetico-molecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico sono necessari ai fini della certificazione di malattia rara?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 sono stati individuati in letteratura 8 case series che descrivevano pazienti con CM-AVM e che hanno riportato l'importanza di un approfondimento genetico o istopatologico per la diagnosi e la certificazione di malattia. Tutti gli studi analizzati sono concordi nella formulazione della raccomandazione.

Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una diagnosi di malattia dei pazienti con sospetta CMAVM individuando possibili malformazioni vascolari associate al sottotipo di malformazione geneticamente correlata. La scarsa invasività delle metodiche (biopsia di lesione cutanea superficiale) associata alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella corretta diagnosi del tipo di CM-AVM pone il rapporto costi/benefici a un livello molto basso. I centri specialistici già presenti e operanti sul territorio nazionale garantiscono una applicabilità a breve termine della raccomandazione con personale genetista e di anatomia patologica specializzato.

RACCOMANDAZIONI

Ai fini della diagnosi e della certificazione di CM-AVM oltre all'esame clinico-anamnestico ed alla diagnostica radiologica non-invasiva potrebbero essere indicati un inquadramento istopatologico e genetico-molecolare.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3)

TRATTAMENTO

SI opta per la chirurgia endovascolare per la cura della FAV mentre per il trattamento della componente superficiale delle lesioni, recentemente alcuni studi hanno dimostrato una buona risposta delle stesse alla laserterapia con Pulsed Dye Laser (14).

BIBLIOGRAFIA

1. Nicole A Weitz, Christine T Lauren et al. Clinical spectrum of capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome presenting to a pediatric dermatology practice: a retrospective study. *Pediatr Dermatol.* Jan-Feb 2015;32(1):76-84.
2. Sung-Min Park, Jeong-Min Kim et al. 5q14.3 Microdeletions: A Contiguous Gene Syndrome with Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome and Neurologic Findings. *Pediatr Dermatol.* 2017 Mar;34(2):156-159.
3. M. Valdivielso-Ramos, A. Torrelo et al. Histopathological hallmarks of cutaneous lesions of capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. *JEADV*, 03 March 2020, 4;96(3):230-240.
4. Whitney L, Gulsen Akay et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med.* 2019 Sep;21(9):2007-2014.
5. Annabel Maruani, Marine Durieux-Verde et al. Search for RASA1 Variants in Capillary Malformations of the Legs in 113 Children: Results from the French National Paediatric Cohort CONAPE. *Acta Derm Venereol.* 2018 Feb 7;98(2):251-255.
6. Philip E Lapinski, Abbas Doosti et al. Somatic second hit mutation of RASA1 in vascular endothelial cells in capillary malformation-arteriovenous malformation. *Eur J Med Genet.* 2018 Jan;61(1):11-16.
7. Mustapha Amyere, Nicole Revencu et al. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation.* 2017 Sep 12;136(11):1037-1048.
8. A Martín-Santiago, N Knöpfel, J del Pozo et al. Hypotrichosis associated with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. *Br J Dermatol.* 2015 Feb;172(2):450-4.
9. Changhyun Kim, Christine J Ko, Kenneth E Baker, Richard J Antaya. Histopathologic and ultrasound characteristics of cutaneous capillary malformations in a patient with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. *Pediatr Dermatol.* Jan-Feb 2015;32(1):128-31.
10. Nicole Revencu, Elodie Fastre et al. RASA1 mosaic mutations in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation. *J Med Genet.* 2020 Jan;57(1):48-52.
11. Rachael T Overcash, Christopher K Gibu et al. Maternal and fetal capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM) due to a novel RASA1 mutation presenting with prenatal non-immune hydrops fetalis. *Am J Med Genet A.* 2015 Oct;167A(10):2440-3.
12. Whitney L Wooderchak-Donahue, Peter Johnson et al. Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. *Eur J Hum Genet.* 2018 Oct;26(10):1521-1536.
13. Claudine Gandon, Bertille Bonniaud et al. A Typical Vascular and Pigmentary Dermoscopic Pattern of Capillary Malformations in Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: Report of Four Cases. *Pediatr Dermatol.* 2016 Sep;33(5):e337-41.
14. Helena Iznardo, Esther Roé et al. Good response to pulsed dye laser in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM). *Ped Derm.* Volume37, issue2, March/April 2020, Pages 342-344

7.B MICROCEFALIA-MALFORMAZIONE CAPILLARE (MIC-CAP)

DEFINIZIONE

Acronimo di *MIC*rocephaly *CAP*illary *MAL*formation *SYN*drome (1)

EPIDEMIOLOGIA

Ignota. Ad oggi sono stati descritti 12 casi con conferma molecolare (1).

EZIOLOGIA

Condizione genetica causata da varianti patogenetiche bialleliche (mutazioni) nel gene *STAMBP* (in ogni cellula entrambe le copie del gene *STAMBP* presentano la mutazione).

La modalità di trasmissione è autosomica recessiva: un soggetto affetto eredita da ciascun genitore, definito portatore sano, una copia alterata del gene *STAMBP* (1).

QUADRO CLINICO

Caratterizzato dall' esordio congenito di microcefalia, malformazioni capillari cutanee, epilessia intrattabile e ritardo psicomotorio.

La microcefalia è presente dalla nascita. Le immagini neuroradiologiche evidenziano un aumento degli spazi periencefalici, girazione semplificata e progressiva atrofia cerebrale. Possono essere inoltre presenti ipoplasia dell'ippocampo, ipoplasia del corpo calloso, ipoplasia dei nervi ottici e del chiasma ottico. Le malformazioni capillari cutanee sono presenti dalla nascita e tendono ad accrescere consensualmente alla crescita del soggetto.

Sono distribuite solitamente al cuoio capelluto, al tronco, agli arti ed ai genitali (2).

L'epilessia ad esordio precoce, generalmente nel primo giorno di vita, è farmacologicamente intrattabile in molti dei pazienti. Tende a divenire meno severa e quindi anche più trattabile dopo i due anni di vita.

Il ritardo psicomotorio e conseguente disabilità intellettiva è severo nella maggior parte dei pazienti. E' presente grave ipotonia centrale.

Possono essere associate anomalie delle dita delle mani e dei piedi (falangi ed unghie ipoplasiche o assenti) e del volto (fronte sfuggente, ipertelorismo, epicanto, rime palpebrali allungate, ptosi, padiglioni auricolari a basso impianto, micrognazia).

Sono descritti disturbi del movimento (mioclono degli arti e delle palpebre), difficoltà di alimentazione, ritardo di crescita pre e postnatale, bassa statura, sordità, malformazioni renali e cardiache^(1,3,4,5).

DIAGNOSI

La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche e neuroradiologiche. La diagnosi clinica viene confermata dall'identificazione delle mutazioni nel gene *STAMBP*.

È indicata la risonanza magnetica dell'encefalo, la valutazione del neuropsichiatra infantile, la valutazione oculistica, la valutazione otorinolaringoiatrica, la valutazione cardiologica con ecocardiografia e l'ecografia addome⁽¹⁾.

Valutazione di genetica clinica per l'inquadramento genetico-molecolare.

TRATTAMENTO

Il trattamento è prevalentemente riabilitativo. Trattamento farmacologico dell'epilessia associato a follow up neurologico⁽¹⁾.

Il Follow-up è multidisciplinare con coinvolgimento di diversi specialisti a seconda delle necessità cliniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Melissa T Carter et al.; Microcephaly-Capillary Malformation Syndrome. In GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle.
2. R. Happle. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders J EADV 2015, 29, 2295–2305
3. Ikumi Hori et al. A novel homozygous missense mutation in the SH3-binding motif of STAMBP causing microcephaly-capillary malformation syndrome. Journal of Human Genetics (2018) 63:957–963
4. Naseer MI, Sogaty S, Rasool M, Chaudhary AG, Abutalib YA, Walker S, Marshall CR, Merico D, Carter MT, Scherer SW, Al-Qahtani MH, Zarrei M. 2016. Microcephaly-capillary malformation syndrome: Brothers with a homozygous STAMBP mutation, uncovered by exome sequencing. Am J Med Genet Part A 170A:3018–3022
5. Faqeih EA, Bastaki L, Rosti RO, Spencer EG, Zada AAP, Saleh MAM, Um K, Gleeson JG. 2015. Novel STAMBP mutation and additional findings in an arabic family. Am J Med Genet Part A 167A:805–809

8.B – CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA (CMTC)

DEFINIZIONE

La Cutis Marmorata Teleangectasica Congenita (CMTC) viene descritta come malformazione capillare reticolare diffusa persistente su cute atrofica (a volte ulcerata) con demarcazione ad un emisoma associata ad ipotrofia di un arto o dell'intero emisoma (1).

EZIOPATOGENESI

Per la prima volta descritta dalla pediatra olandese Cato van Lohuizen ad inizio '900, è stata riportata in letteratura sotto diversi nomi: flebectasia congenita ereditaria, nevo vascolare reticolare, flebectasia congenita, livedo reticolare congenita, e sindrome di van Lohuizen. Nonostante l'eziologia della malattia rimanga ad oggi ignota recenti studi hanno identificato mutazioni a carico del gene GNA11 dalle biopsie eseguite sui tessuti cutanei colpiti da CMTC. La medesima mutazione ad oggi risulta difficilmente individuabile, se non in percentuali estremamente basse, anche a livello ematico (2).

QUADRO CLINICO

Essendo una malformazione di natura sia capillare sia venulare è caratterizzata da un basso flusso vascolare. Pur essendo solitamente accompagnata da una evolutività benigna possono esservi associate anomalie a livello oculare (dal glaucoma al calo di visus con potenziale perdita della vista), asimmetria degli arti e interessamento del sistema nervoso centrale che richiedono attenzione da parte del personale medico (1).

L'istopatologia, a causa dei riscontri poco specifici e non di rilievo nella definizione di malattia, ricopre ad oggi un ruolo minoritario rendendo la diagnosi di CMTC di natura clinica (3). E' compresa nell'elenco Malattie Rare (codice esenzione RN0540).

DIAGNOSI

Oltre alla valutazione diretta delle anomalie vascolari mediante ecodoppler del circolo venoso è di fondamentale importanza monitorare le possibili comorbilità di malattia mediante un approccio multi

specialistico. In particolare monitorando nel tempo il quadro oculare con follow-up oculistico (4) (comprendendo le forme non necessariamente distribuite al volto) oltre alla costante valutazione della componente vascolo-cutanea della zona affetta.

TRATTAMENTO

L'approccio terapeutico ad oggi è di natura conservativa.

QUESITO 1

Nei pazienti affetti da CMTC è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oculistica, rispetto ad una valutazione monospecialistica, al fine di escludere un interessamento viscerale?

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito uno sono stati individuati in letteratura una review sistematica, due case report ed un case series che consideravano pazienti con CM-AVM e che hanno riportato l'importanza di una valutazione multi specialistica ed in particolare oculistica per escludere interessamenti vascolari viscerali (1,2,3,4).

Gli studi in considerazione sono rilevanti per la popolazione target con riscontro di concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione della valutazione oculistica all'interno del percorso di screening e follow up diagnostico. Grado di coerenza elevato tra studi.

Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano su comorbidità rilevanti per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati. Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione generale dei pazienti con sospetta CMTM al fine di prevenire potenziali danni associati alla presenza di anomalie viscerali misconosciute. La valutazione integrata multi specialistica, e in particolare oculistica, garantirebbe una valutazione multidisciplinare senza ricorrere a metodiche giudicate invasive. Tutti gli studi analizzati, di cui una review sistematica, sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Gli effetti desiderati superano nettamente gli indesiderati in relazione alla scarsa invasività di metodica e agli importanti benefici connessi alla valutazione oculistica precoce.

RACCOMANDAZIONI

Per escludere un interessamento viscerale nei pazienti con CMTC è indicata una valutazione multidisciplinare che includa una visita oculistica con valutazione della tonometria oculare e del fundus oculi.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I++)

BIBLIOGRAFIA

1. Vaidehi S Dedania, Omar Moinuddin et al. Ocular Manifestations of Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Ophthalmol Retina*. 2019 Sep;3(9):791-801.
2. Teresa Nu Phuong Trinh Bui, Ayse Corap et al. et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita: A literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. December 2019. 14 (8): 1750-1172
3. Nicole Knöpfel, Carina M Butzmann et al. Cutis marmorata telangiectatica congenita-like lesion with fibrotic appearance. *Pediatr Dermatol*. 2020 Jan;37(1):204-206.
4. Eman A Taleb, Manish P Nagpal et al. Retinal Findings In A Case Of Presumed Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. *Retin Cases Brief Rep*. 2018 Fall;12(4):322-325.

LINEE GUIDA MALFORMAZIONI LINFATICHE

Pietro Dalmonte, Corradino Campisi, Francesco Pasetti, Bruno Amato, Corrado Occella, Massimo Vaghi, Laura Moneghini, Ezio Fulcheri

1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Le malformazioni linfatiche (ML) sono errori embriogenetici della linfoangiogenesi che si suddividono ulteriormente in due sottogruppi (Classificazione di Amburgo, 1988) in base ad un criterio sia anatomico sia embriologico: forme Extratronicolari e forme Troncolari.

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

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.

La Classificazione della "International Society for the Study of Vascular Anomalies - ISSVA" (Roma, 1996) ha suddiviso le ML come segue:

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

Vi sono state due successive revisioni, rispettivamente nel 2014 e nel 2018, per cui la Classificazione ISSVA, che ha attualmente consenso internazionale, è la seguente:

- a) Malformazioni linfatiche comuni (cistiche)**

- *macrocistiche*
- *microcistiche*
- *miste*

b) Linfangiomatosi o Anomalia linfatica generalizzata (GLA, Generalized Lymphatic Anomaly)

c) Malformazioni linfatica della Sindrome di Gorham-Stout (GSD, Gorham Stout Disease)

d) Linfangiomatosi kaposiforme (KLA, Kaposiform Lymphangiomatosis)

d) Malformazioni linfatiche troncolari: linfedema primario, di cui si conoscono le seguenti forme:

- *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 rare: Central Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA)

L'identificazione del sottotipo embriologico (troncolare o extratroncolare) di una malformazione linfatica consente l'iniziale orientamento verso il corretto percorso clinico-strumentale e terapeutico.

2. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRATRONCULARI (o COMUNI) di tipo MACROCISTICO

2.1 DEFINIZIONE

In letteratura si definiscono macrocistiche quelle ML costituite completamente o prevalentemente da cisti di diametro superiore a 1-2 cm, e microcistiche quelle ML che sono costituite completamente o prevalentemente

da cisti che hanno un diametro inferiore a 1 o a 2 cm o, comunque di dimensioni tali da non poter essere aspirate o trattate con scleroterapia. (1,2,3)

Altri Autori i definiscono macrocistiche quelle ML che presentano una prevalenza (> 50%) di cisti con diametro superiore a 2 cm; microcistiche quelle che non hanno cisti di diametro superiore a 2 cm; miste quelle ML che hanno una prevalenza (> 50%) di cisti inferiori a 2 cm. (4)

2.2 ETIOLOGIA

L'etiologia delle ML extratroniculari è ancora sconosciuta. Al momento non è ancora possibile un approccio genetico in quanto si manifestano in modo sporadico senza trasmissione ereditaria. Lo stesso vale per le forme rare GLA e GSD. Invece, nel linfedema primario, espressione paradigmatica delle ML tronculari, sono stati identificati almeno un gene aberrante per tutte le forme note (vedi capitolo relativo).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

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

L'incidenza globale delle malformazioni vascolari nel loro insieme è attualmente stimata intorno al 1,2%, mentre l'incidenza delle malformazioni linfatiche oscilla approssimativamente tra 1 e 5 casi ogni 10.000 abitanti.(5,6)

2.4 ISTOLOGIA

Le ML extra-tronculari sono caratterizzate istologicamente da spazi vascolari di diametro variabile e, sulla base di questo parametro, possono essere distinte in microcistiche, quando il diametro dei vasi dilatati è inferiore a 5 mm, e macrocistiche, quando il diametro è superiore a 5 mm. Le ML microcistiche hanno parete sottile, con endotelio piatto o lievemente rilevato, circondato da rari periciti, privo di rivestimento muscolare liscio mentre quelle macrocistiche hanno più frequentemente parete ispessita e fibrosa, con cellule muscolari lisce. I lumi dei vasi linfatici contengono linfa, caratterizzata dall'aspetto amorfo e chiaro, rari linfociti e macrofagi; a volte possono contenere emazie, in particolare quando subiscono traumi o quando sono in connessione con vasi venosi; occasionalmente possono essere presenti valvole endoluminali. I tessuti in cui si sviluppano le ML possono essere diffusamente dissecati dalla proliferazione vascolare stessa o essere

accompagnati da fibrosi con o senza infiltrato linfocitario perivascolare. L'endotelio presenta modesta attività mitotica, rilevabile con il marker immunocitochimico Ki67, e la differenziazione linfatica può essere dimostrata per la positività a marcatori specifici come la podoplanina (D2-40) e il PROX-1. (7,8,9,10)

2.5 STORIA NATURALE

Nella maggior parte dei casi le malformazioni linfatiche sono evidenti fin dalla nascita, anche se talora si manifestano tardivamente (nel 50% dei casi si manifestano clinicamente alla nascita e nel 90% dei casi nei primi due anni di vita). La possibilità di regressione spontanea è molto rara, e va considerata come esito di episodi flogistico-infettivi che si rendono responsabili di oblitterazione delle cisti con secondaria sclerosi e riassorbimento. (11)

L'aumento di dimensioni delle lesioni è progressivo ed usualmente lento e proporzionale allo sviluppo somatico, ma non sono rari gli episodi di incremento volumetrico acuto secondari ad emorragia intracistica. (2) È inoltre possibile osservare un'esacerbazione durante la pubertà o la gravidanza a causa dei cambiamenti ormonali estrogeno-dipendenti. (3,12)

2.6 QUADRO CLINICO

QUESITO 1

Quali sono le manifestazioni cliniche che orientano verso la diagnosi di malformazione linfatica macrocistica?

Il quadro clinico è correlato a volume, sede della lesione e complicanze emorragico/infiammatorie ed infettive.

Le sedi più frequenti sono regione cervico-facciale (in oltre il 50% dei casi), regione ascellare, volto, parete toracica e mediastino. Hanno tendenza a graduale incremento volumetrico nel corso degli anni.

La diagnosi viene solitamente sospettata dalla presenza di una tumefazione molle, compressibile o teso-elastica, non dolente, con cute sovrastante indenne.

Se di grandi dimensioni possono essere causa di problematiche funzionali legate alla sede; le problematiche più severe sono: distress respiratorio e/o disfagia nelle localizzazioni cervicali e mediastiniche; proptosi e turbe visive nelle localizzazioni dell'orbita, dolore addominale per quelle viscerali. (1,13)

La complicità più frequente è l'emorragia endocistica, responsabile di incremento volumetrico acuto della malformazione, con comparsa di febbre, dolore locale, aumento volumetrico anche cospicuo della lesione e relativi sintomi da compressione delle strutture adiacenti. (3)

Le ML sono evidenti già ecograficamente in epoca prenatale, e la diagnosi clinica (o il sospetto) è agevolmente raggiunta in epoca neonatale o nei primi due anni di vita nel 90% dei casi, con l'esclusione delle rare forme viscerali. (14,15,16,17,18) Talvolta la lesione può rimanere non visibile e silente per anni, per poi manifestarsi acutamente, a seguito di complicità infiammatoria locale o di emorragia endocistica, presentandosi come tumefazione teso-elastica, arrossata e dolente. (2,19,20)

Anche in assenza di complicità, le ML macrocistiche tendono ad aumentare progressivamente di volume. Esistono, comunque, sporadiche segnalazioni in letteratura di possibile regressione spontanea, talvolta esito di fibrosi secondaria a complicità flogistico-infettive. (11)

Il maggior rischio di progressione delle ML si verifica durante l'adolescenza, sostenuto dalle variazioni ormonali della pubertà che possono contribuire alla loro espansione. Ed è in ragione di tale rischio di progressione che alcuni Autori considerano indicata la terapia precoce, anche in presenza di asintomaticità. (12)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 1, sono stati analizzati nove articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti delle malformazioni linfatiche macro-cistiche: sette revisioni narrative (2, 3, 11, 12, 14, 16, 19), uno studio retrospettivo di coorte (15) ed una linea guida (1).

Lerat 2019 (1), Waner 2018 (2), Jeremy 2017 (3), Ma Jing 2017 (11), Hassanein 2012 (12), Schindel 2017 (14), Oliver 2017 (15), Yen-Ni Chen 2017 (16), Peranteau 2017 (17), Eliasson 2017 (19).

RACCOMANDAZIONI

Anamnesi accurata ed esame obiettivo completo consentono la diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica nella maggioranza di casi. (Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

2.7 DIAGNOSTICA STRUMENTALE

QUESITO 2

Nel sospetto o evidenza clinica di malformazione linfatica macro-cistica, quale è l'indagine strumentale di primo livello più idonea per la conferma della diagnosi e per valutare le caratteristiche anatomiche della malformazione?

La prima diagnosi (o sospetto diagnostico) è sempre clinica; ad essa deve seguire la valutazione eco-color-Doppler per la conferma della diagnosi e per un primo bilancio di estensione della lesione.

L'eco-color-Doppler consente di documentare la presenza di macrocisti uni- o multiloculate, che si presentano iso- o iperecogene, con possibili livelli liquido-liquido nel caso di emorragia intracistica, causata dalla rottura di piccoli vasi settali.

La vascolarizzazione è presente soltanto nei setti ed assente all'interno delle cisti (1,11,20).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2, sono stati analizzati una linea guida (1) e due revisioni narrative della letteratura (11, 20) che considerano l'ultrasonografia come metodica affidabile di primo livello nell'iter diagnostico: *Lerat 2019 (1), Ma 2017 (11), White 2016 (20)*.

Negli studi analizzati gli esperti concordano nel definire l'eco-color-Doppler come esame strumentale di primo livello per le malformazioni linfatiche, in quanto consente una prima valutazione delle principali caratteristiche morfologiche e di estensione della malformazione e delle sue possibili complicanze. L'eco-color-Doppler è un'indagine non invasiva, a basso costo, ripetibile e non traumatica per il paziente. Dovrebbe preferibilmente essere eseguita da personale esperto in materia. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target.

RACCOMANDAZIONI

Per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica e per un primo bilancio di estensione della lesione, si raccomanda l'esecuzione di eco-color-Doppler come indagine strumentale non invasiva di primo livello. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4)

QUESITO 3

Nel caso di diagnosi clinica ed ecografica di malformazione linfatica macrocistica, quali sono le altre indagini strumentali che consentono di meglio definire la malformazione in previsione di provvedimenti terapeutici e/o monitoraggio nel tempo?

▪ RISONANZA MAGNETICA

La RM consente di evidenziare i rapporti delle macrocisti con i tessuti e gli organi profondi (mediastino, faringe, asse laringotracheale, ecc), di visualizzare le localizzazioni profonde e viscerali e di consentire la diagnosi differenziale con altre patologie con presentazione clinica simile. (20)

Le cisti si presentano ipointense nelle sequenze T1 pesate ed iperintense nelle sequenze T2 fat-sat, con trabecolatura ipointensa che corrisponde ai setti. In caso di contenuto emorragico, le macrocisti possono presentare segnale iperintenso in T1 con livelli liquidi.

Dopo somministrazione di mdc (gadolinium), si evidenzia soltanto l'impregnazione dei setti, consentendo la diagnosi differenziale rispetto alle malformazioni venose che, in assenza di mdc, presentano lo stesso segnale in T1 e T2 fat-sat.

Sia le sequenze T1 pesate sia quelle T2 consentono inoltre la diagnosi differenziale rispetto a cisti branchiali, lipomi, cisti tireoglosse, ascessi, masse tiroidee.

Inoltre la RM ha, rispetto all'ecografia, il vantaggio di evidenziare i margini e le aree di infiltrazione; questo dato è importante in quanto consente di evidenziare la componente microcistica associata, e quindi porre diagnosi di ML di tipo misto. (3,9,11,20)

Nel caso di localizzazioni peritoneali, la RM consente la diagnosi differenziale rispetto a mesotelioma cistico, lesioni neoplastiche con componenti cistiche a contenuto mucinoso o mixoide, linfocele, ascite, cisti con pareti o setti ispessiti suggestivi di altre patologie. (21, 13)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3, sono stati individuati sei articoli: cinque revisioni narrative (3,11,13, 20, 21) e un parere di esperti (9).

Moneghini 2017 (9), Jeremy 2017 (3), Ma 2017 (11), Michael 2017 (13), Candace 2016 (20), Raufaste 2020 (21).

Gli studi concordano sull'esecuzione di una RM quale esame strumentale di secondo livello dopo l'ecocolorDoppler. Tale indagine permette di completare la valutazione diagnostica della malformazione linfatica macrocistica in termini di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni. L'esame non comporta rischi significativi, ma necessita di anestesia o sedazione nei bambini al di sotto dei 4-5 anni di età. Con l'esclusione del bambino in età prescolare, la RM è facilmente attuabile sull'intero territorio nazionale, ma l'interpretazione delle immagini dovrebbe essere eseguita da radiologi esperti in materia.

Sebbene gli articoli di riferimento siano pochi e le casistiche numericamente limitate, gli studi relativi sono ormai consolidati nel tempo, omogenei, condivisi ed affidabili. Possono quindi essere considerati rilevanti nel definire la Risonanza Magnetica un'indagine di secondo livello indispensabile ai fini terapeutici per la popolazione target. Le conclusioni sono coerenti e i benefici superano chiaramente i danni. Di conseguenza, pur in presenza di deboli evidenze, possiamo formulare una raccomandazione forte.

RACCOMANDAZIONI

La Risonanza Magnetica è indicata per la conferma diagnostica e per un preciso bilancio di estensione della malformazione linfatica macrocistica in previsione di trattamento terapeutico. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4)

▪ TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

La TC trova indicazione solo nei casi in cui la RM è controindicata, e dovrebbe essere evitata soprattutto in età pediatrica, al fine di limitare al massimo l'esposizione alle radiazioni. Pur consentendo di confermare la diagnosi, la TC non fornisce tutte le informazioni della RM.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati per valutare l'evidenza scientifica del ruolo della TC nella diagnostica delle malformazioni linfatiche macrocistiche.

RACCOMANDAZIONI

La Tomografia Computerizzata ha scarse indicazioni, e sostituisce la RM solo nei casi in cui la RM è controindicata (Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

▪ ANGIOGRAFIA

L'angiografia (flebografia, linfografia, linfangiografia) è un'indagine invasiva che non fornisce alcun elemento a favore della diagnosi, non ha nessuna indicazione e dovrebbe essere evitata.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati per valutare l'evidenza scientifica dell'angiografia nella diagnostica delle malformazioni linfatiche macrocistiche.

RACCOMANDAZIONI

L'angiografia non va eseguita (*Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel*)

▪ BIOPSIA

La biopsia trova indicazione nei rari casi dubbi in cui le indagini strumentali non consentono la diagnosi di certezza ai fini terapeutici.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Non vi sono studi adeguati per valutare l'evidenza scientifica del ruolo della biopsia nella diagnostica delle malformazioni linfatiche.

RACCOMANDAZIONI

La biopsia è raramente indicata ai fini diagnostici, ma va effettuata ogni volta che le indagini strumentali non consentono la diagnosi di certezza. (*Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel*)

2.8 DIAGNOSTICA PRENATALE

QUESITO 4

È possibile la diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica?

L'ecografia prenatale consente di evidenziare la ML macro-cistica o mista a partire dalla 12° settimana, e quindi di evidenziare le situazioni a rischio soprattutto nel caso di localizzazioni malformative cervicali e/o toraciche. (15,16,17)

Il limite dell'ecografia è la difficoltà di visualizzazione diretta dell'asse laringotracheale.

Invece la RM prenatale consente, oltre alla diagnosi, di valutare anche una via aerea precaria e quindi di definire la necessità di un trattamento terapeutico al momento del parto. (1,14,22,23,24)

Le ML di tipo cistico sono causate da errori dello sviluppo embrionario che avvengono tra la quarta e la sesta settimana di gestazione. Si associano spesso ad aneuploidia, anomalie congenite multiple, ploidramnios, morte del feto in utero, sindromi come Noonan, Turner e trisomie. Quando la ML cistica viene diagnosticata in utero precocemente, essa si accompagna frequentemente con tali anomalie e con perdita del feto. Quando il riscontro di ML avviene tardivamente durante la gravidanza, è molto più raro il riscontro di aneuploidia e di altre anomalie strutturali. (25)

La diagnosi prenatale precoce di ML deve essere completata con l'accertamento di eventuali anomalie cromosomiche.

La decisione di interrompere la gravidanza può essere giustificata dalla presenza di cariotipo anomalo (desunto dal liquido amniotico o dal sangue del cordone ombelicale) oppure da gravi anomalie associate. (22, 23,24)

In conclusione, nel feto con ML macrocistica (o mista) trova indicazione il monitoraggio ecografico della lesione, la RM fetale nelle localizzazioni cervico-mediastiniche, il cariotipo e la ricerca ecografica di altre anomalie strutturali.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 4, sono stati analizzati 7 studi che riguardano la possibilità di diagnosi fetale delle malformazioni linfatiche macrocistiche: cinque revisioni narrative (14, 16, 23, 24, 25), uno studio retrospettivo di coorte (17) e una serie di casi clinici (15):

Schindel 2017 (14), Oliver 2017 (15), Yen-Ni Chen 2017 (16), Peranteau 2017 (17), Jiao-Ling 2018 (23), Li 2018 (24), Bhatnagar 2017 (25).

Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro. Sia l'eco-color-Doppler sia la RM senza contrasto sono procedure non invasive, del tutto esenti da rischi per il feto e prive di impatto negativo sulla gravidanza.

La fattibilità delle indagini strumentali è buona sull'intero contesto nazionale. Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e i benefici superano chiaramente i danni.

RACCOMANDAZIONI

- 1. Le malformazioni linfatiche macrocistiche (o miste) sono suscettibili di diagnosi ecografica fetale dalla 12° settimana di gestazione; si raccomanda di tenere sempre presente la possibilità di malformazione linfatica cistica del feto nella diagnosi differenziale (*Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel*)**
- 2. Nelle malformazioni linfatiche macrocistiche a sede cervicale esiste il rischio di ostruzione della via aerea; in tale situazione è indicata la RM fetale senza contrasto, poiché l'ecografia non consente una adeguata visualizzazione dell'asse laringotracheale del feto. (*Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4*)**
- 3. In caso di diagnosi fetale precoce di ML macrocistica trova indicazione l'indagine sul cariotipo del feto attraverso il liquido amniotico o il sangue del cordone ombelicale. (*Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel*)**

QUESITO 5

In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica, quale strategia deve essere adottata?

Qualunque sia la localizzazione della ML macrocistica (o mista) diagnosticata in epoca fetale, l'evoluzione volumetrica della malformazione richiede il monitoraggio strumentale (ecografia e RM senza contrasto), essendo a rischio di incremento volumetrico di entità non prevedibile. (23,24)

In assenza di deviazione/compressione della via aerea, una ML macrocistica cervicale o cervico- mediastinica di diametro superiore a 5 cm può essere considerata indicazione al parto cesareo.

Nei casi di ML macro-cistica in regione cervicale o cervico-mediastinica, la RM fetale (senza contrasto) consente di predire la necessità di procedure terapeutiche in occasione del parto nei feti considerati a rischio di ostruzione della via aerea.

In particolare, la RM fetale può predire la necessità di EXIT ("ex-utero intrapartum treatment"), valutando l'estensione del contatto tra malformazione e asse laringotracheale; è proprio l'entità di tale contatto che

dovrebbe essere monitorato. La tracheotomia dovrebbe essere considerata quando la ML è a contatto con la via aerea e la circonda per oltre un emiciclo. Inoltre, più lunga è l'estensione del contatto, più probabile è la necessità di EXIT e di tracheotomia. (26,27)

La procedura definita EXIT prevede l'anestesia generale della madre, laparotomia bassa trasversale ed isterectomia. Testa, collo, torace superiore ed un arto superiore del feto vengono esteriorizzati, mentre il resto del corpo del feto restano nella cavità uterina al fine di mantenere il volume uterino e la temperatura del feto; in questo modo il feto continua a ricevere il supporto placentare. La sequenza operativa prevede: laringoscopia con intubazione; broncoscopia con intubazione; tracheotomia. Una volta assicurata la via aerea, il cordone ombelicale viene interrotto e il parto concluso. Il neonato viene quindi trasferito in una unità di terapia intensiva per la terapia postnatale della malformazione (chirurgia, scleroterapia, terapia farmacologica, oppure solo sorveglianza clinica). (18)

Secondo alcuni Autori la procedura EXIT dovrebbe essere preferibilmente seguita da scleroterapia con bleomicina (alla dose di 0,5 mg/kg in soluzione acquosa) e non da chirurgia, e considerano tale procedura prima opzione terapeutica dopo l'EXIT, ma al riguardo non sono disponibili protocolli operativi condivisi. (23,24)

Le ML della parete toracica sono molto meno frequenti rispetto alle localizzazioni cervicali, mediastiniche ed ascellari. Per tali sedi non occorre prevedere procedure tipo EXIT e può essere consentito il parto naturale, compatibilmente con il volume della malformazione. (28)

L'involutione spontanea della ML macrocistica è possibile, sia in utero sia dopo la nascita, con una incidenza riportata di circa 9%. (23,24)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 5, sono stati individuati sei articoli, di cui cinque revisioni narrative (18, 23, 24, 26, 27) e una serie di casi (28):

Laje 2016 (18), Jiao-Ling 2018 (23), Li 2018 (24), Ueno 2019 (26), Ueno 2018 (27), Saccone 2019 (28).

Gli studi analizzati concordano sulla necessità di monitoraggio strumentale delle malformazioni linfatiche macrocistiche (o miste) diagnosticate in utero, risultano concordi circa le modalità del parto e le misure terapeutiche da intraprendere e risultano affidabili e coerenti nelle conclusioni

La qualità dell'evidenza, valutata tramite le Checklist, è risultata buona.

In quanto a fattibilità delle procedure, gli articoli riportati evidenziano come il trattamento debba essere riservato ai Centri di provata esperienza nell'assistenza al parto, dotati di unità di terapia intensiva neonatale e con operatori che abbiano familiarità con il trattamento delle malformazioni vascolari in epoca neonatale.

RACCOMANDAZIONI

1. In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macro-cistica (o mista) cervico-mediastinica con ostruzione della via aerea, trova indicazione procedura di EXIT (“ex utero intrapartum therapy”) con tracheotomia e successivo invio del neonato alla unità di terapia intensiva. (Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

2. Nel caso di diagnosi fetale di malformazione linfatica macrocistica (o mista) associata ad anomalie cromosomiche e ad altre malformazioni strutturali di entità severa, deve essere valutata l'interruzione di gravidanza. (Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

2.9 TERAPIA

QUESITO 6

Quali sono le procedure terapeutiche utilizzate per il trattamento della malformazione linfatica macrocistica?

La ML macrocistica tende a comprimere ed a dislocare le strutture circostanti e non ha caratteristiche infiltranti, contrariamente a quella microcistica, che ha carattere infiltrante ed è molto più progressiva nella sua evoluzione.

Chirurgia e scleroterapia rappresentano lo standard terapeutico delle ML macrocistiche, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa quale delle due opzioni debba essere considerata di prima scelta.

In particolare, non esistono linee guida specifiche in proposito e la letteratura non ha ancora dimostrato la superiorità di un metodo rispetto all'altro. (29)

In assenza di sintomi, evolutività e problematiche funzionali, si può differire il trattamento terapeutico dopo i due anni di età. E nel caso la sintomatologia permanga assente o minima, è giustificato proseguire la sorveglianza clinica con astensione terapeutica, preferibilmente associando la rivalutazione RM (senza contrasto) per accertarsi della stabilità volumetrica della lesione. Questo orientamento non è tuttavia condiviso

da alcuni Autori, i quali considerano indicata la terapia precoce anche in presenza di asintomaticità, in considerazione del rischio elevato di progressività di queste malformazioni. (12)

Nel caso di lesioni sintomatiche e/o evolutive, non esistono linee guida e l'approccio terapeutico standard si basa su scleroterapia e chirurgia escissionale, talora combinate.

❖ **CHIRURGIA**

Secondo alcuni Autori la chirurgia è riservata alle forme microcistiche, mentre la scleroterapia dovrebbe essere riservata preferibilmente alle ML macrocistiche. Tale indicazione è sostenuta dalla difficoltà di effettuare una scleroterapia efficace nelle forme microcistiche e dalla loro maggiore progressività. Secondo altri, la chirurgia è opzione di prima scelta per le ML macrocistiche cervicali, soprattutto in età pediatrica. (11)

In tutti i casi, i pazienti dovrebbero essere sempre riferiti ad una struttura multidisciplinare ed affidati ad un chirurgo che sia familiare con questo tipo di lesioni e che quindi sappia rimuovere queste malformazioni senza danno di strutture vitali. (11)

Le complicanze della chirurgia sono: linforrea con raccolte linfatiche postoperatorie (sieroma), chilotorace, infezioni, emorragie, danni neurologici transitori o permanenti (più frequentemente si tratta di lesioni dei nervi frenico, vago e laringei ricorrenti), sindrome di Horner. (27,30)

Circa l'esito a distanza, è alta l'incidenza delle recidive, generalmente sostenute da una exeresi incompleta, per cui va rimarcata l'importanza di una escissione il più radicale possibile. (29)

Le sedi ad elevato rischio funzionale e di morbidità sono il collo, torace (mediastino) e regione orbitaria, le cui problematiche specifiche sono evidenziate nel capitolo 5 ("Localizzazioni a rischio").

❖ **SCLEROTERAPIA**

La scleroterapia è una procedura che va realizzata per puntura diretta ecoguidata in anestesia generale. In genere non è necessario il controllo flebografico. Soltanto alle malformazioni cistiche di piccole dimensioni dell'adulto la procedura di scleroterapia può essere effettuata a paziente sveglio. Il liquido intracistico deve essere rimosso, almeno parzialmente prima di iniettare l'agente sclerosante. (3)

Le forme monocamerale sono quelle che maggiormente si avvantaggiano della scleroterapia.

Gli agenti sclerosanti utilizzati sono: OK 432 (picibanil), etanolo, bleomicina, pingyangmicina (nota anche come bleomicina A5), doxiciclina, tetraciclina, polidocanolo, sodio tetradecil-solfato. (30)

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.

La scleroterapia e la chirurgia possono essere impiegate in maniera combinata o sequenziale nel trattamento delle malformazioni linfatiche. (33,34)

In una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nel gennaio 2020 riguardante 726 casi di ML di testa e collo trattati con scleroterapia, si riporta una cura completa (risoluzione dei sintomi ed esame clinico negativo) nel 53% dei casi di ML macrocistica rispetto al 35% di quelle microcistiche ed al 31% di quelle miste. (4)

In una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nell'agosto 2019 riguardante 154 casi di ML dell'orbita trattati con scleroterapia, viene riportata una cura completa della lesione nel 54,9% dei casi, una bassa incidenza di complicanze con esito permanente (2.7-3.4%) ed un'elevata incidenza di complicanze temporanee pari al 58,5%. (35)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 6, sono stati analizzati i seguenti studi scientifici: due revisioni sistematiche con metanalisi (4, 35), quattro revisioni narrative (11, 30, 32, 34), due serie di casi (29, 33) e una consensus (31): *De Maria 2020 (4), Ma 2017 (11), Bonilla-Velez 2020 (29), Lei Jin 2017 (30), Heit 2017 (31), Tu 2017 (32), Wang Ying 2020 (33), Cho 2016 (34), De Maria 2020 (35)*.

Dagli studi emerge che nelle malformazioni linfatiche macrocistiche lo standard terapeutico è rappresentato dalla chirurgia escissionale e dalla scleroterapia eco-guidata, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro, e quale delle due opzioni terapeutiche debba essere considerata di prima scelta.

L'orientamento recente sembra preferire la scleroterapia, essendo questa una procedura efficace, ripetibile ed a minor rischio di complicanze o eventi avversi ma, complessivamente, il bilancio rischi-benefici di entrambe le procedure non consente un giudizio definitivo, e non sono ancora stati formulati protocolli definitivi circa la migliore strategia terapeutica in base all'età del paziente e alla sede della lesione.

L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore (chirurgo e radiologo interventista) svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che possono condizionare anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori. La qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona. Le conclusioni degli studi sono risultate coerenti e senza conflitti, anche se non hanno consentito di stabilire la superiorità di una procedura terapeutica rispetto all'altra.

RACCOMANDAZIONI

La scelta della strategia terapeutica, chirurgia o scleroterapia dev'essere basata su un approccio multidisciplinare e su un'accurata valutazione complessiva del singolo caso (età del paziente, sede della lesione, rischi e benefici della procedura terapeutica). (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

❖ SCELTA DELL'AGENTE SCLEROSANTE

QUESITO 7

Quale è l'agente sclerosante di prima scelta per la scleroterapia nei pazienti con malformazione linfatica macrocistica?

Tradizionalmente gli agenti sclerosanti utilizzati sono sodio-tetradecil-solfato, OK-432, etanolo, doxiciclina, bleomicina e pingyangmicina (nota anche come bleomicina A5).

Tra i farmaci di recente introduzione, quello che sta ricevendo consensi crescenti è la bleomicina, un antibiotico citotossico ad effetto antitumorale, del quale si sfrutta anche l'effetto sclerosante. Il farmaco ha il vantaggio di causare meno reazioni di tipo infiammatorio, con conseguente ridotto edema locale, pur mantenendo un effetto sclerosante elevato e non minore degli altri farmaci utilizzati; tale aspetto rende la bleomicina particolarmente indicata in spazi ristretti come l'orbita.

La bleomicina è molto utilizzata sia nelle forme macrocistiche sia nelle forme miste e microcistiche, con percentuali di beneficio parziale che superano il 90% e di beneficio completo con totale risoluzione della lesione nel 60% dei casi. (25,36)

La dose massima consigliata per ogni sessione è di 0,5mg/kg, con dose cumulativa massima di 5mg/kg. (34)

L'intervallo di tempo suggerito tra una sessione e l'altra risulta molto variabile, da un minimo di 4 settimane a sei mesi.

La bleomicina agisce sulle cellule endoteliali delle cisti linfatiche con un effetto sclerosante mediato dalla inibizione della sintesi del DNA.

Gli effetti collaterali sono: sintomi para-influenzali, perdita di capelli transitoria ed iperpigmentazioni cutanee, a cui si aggiunge il rischio tardivo di fibrosi polmonare. Che la bleomicina possa essere causa di danno polmonare (fibrosi polmonare tardiva) è cosa nota fin dagli anni 60, ma al momento non sono state riportate complicanze polmonari dopo scleroterapia ad un follow up inferiore a 5 anni. Occorre tenere conto che il danno polmonare da bleomicina sembra instaurarsi in tempi più lunghi e con dosaggi più alti di quelli utilizzati per la scleroterapia. (36,37).

La doxiciclina è un altro antibiotico ad ampio spettro utilizzato come agente sclerosante (classe delle tetracicline) inibitore delle metalloproteinasi della matrice (MMP) e dei fattori di crescita vascolari endoteliali noti come VEGF ("vascular endothelial growth factor"). Il farmaco è ben tollerato anche a dosi elevate, poco costoso e molto efficace nelle forme microcistiche, e quindi indicato nelle ML estese. Inoltre ha una bassa incidenza di complicanze; tra queste, va segnalato il rischio di colorazione dei denti. (38)

La pingyangmicina (Bleomicina A5) ha struttura del tutto simile alla bleomicina standard, e viene utilizzata in Cina.

L'utilizzo del polidocanolo in schiuma è stato riportato come trattamento sicuro ed efficace sia nelle forme macro sia micro-cistiche, con risultati ottimi e buoni rispettivamente nel 47% e nel 41% dei casi, e bassissima incidenza di complicanze procedurali. L'utilizzo di questo farmaco risulta comunque limitato per le malformazioni linfatiche cistiche. (39, 40)

In una revisione sistematica con metanalisi pubblicata nel gennaio 2020 riguardante 726 casi di ML di testa e collo trattati con scleroterapia, complessivamente il beneficio totale o parziale è stato oltre l'80%, con i migliori risultati per le forme macrocistiche.

L'agente sclerosante che ha avuto il miglior effetto globale è stata la doxiciclina (64,3%) rispetto ad alcool, bleomicina, OK-432, etanolamina.

La doxiciclina ha avuto i migliori risultati, ma anche la maggiore incidenza di complicanze.

La morbilità (danno neurologico periferico) è stata del 1,2%, e le complicanze locali il 14%.

In generale, questa revisione ha dimostrato che i risultati della scleroterapia sono diversi a seconda dell'agente sclerosante utilizzato. (4)

In un'altra revisione sistematica recente con meta-analisi su una casistica di 1325 casi di ML micro- e/o macrocistiche trattate con scleroterapia utilizzando agenti diversi, è stato invece concluso che la bleomicina è l'agente sclerosante di prima scelta, poiché a parità di efficacia si associa ad un basso livello di eventi avversi. (37)

La scelta della bleomicina non è risultata tanto legata all'efficacia, che sembra essere sovrapponibile a quella degli altri agenti sclerosanti, ma alla bassa incidenza di complicanze, specialmente se confrontata con l'etanolo.

In conclusione, si può affermare che in letteratura non è stata ancora documentata la superiorità di un agente sclerosante rispetto agli altri in termini di efficacia e di sicurezza, e risultati e complicanze sono diversi a seconda del farmaco utilizzato. Unica eccezione è l'utilizzo della bleomicina in sedi ristrette ed a rischio funzionali, in cui si vuole limitare l'effetto edemigeno della terapia. (37, 38, 41)

L'incidenza più alta di complicanze è legata all'uso di etanolo (necrosi cutanee e danni neurologici), per cui viene sconsigliato l'impiego dell'etanolo nelle localizzazioni cervicofacciali. (37)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Complessivamente i risultati dei vari agenti sclerosanti sono disomogenei, sia in termini di efficacia sia di effetti collaterali e di rischi. Per rispondere al Quesito numero 7, sono stati individuati sei studi, di cui due revisioni sistematiche con meta-analisi (4, 37), una revisione sistematica (41), due revisioni narrative (38, 40) ed una serie di casi clinici (36).

De Maria 2020 (4), Chaudry 2014 (36), 2016 (75), Thomas 2016 (38), Yamaki 2017 (40), Horbach 2016 (41).

Tra i diversi agenti sclerosanti, gli studi analizzati orientano verso un maggior impiego della bleomicina, che dimostra buona efficacia e basso livello di eventi avversi. Tuttavia il farmaco non può essere considerato agente

sclerosante di prima scelta, con la sola eccezione delle sedi ristrette dove va sfruttato il suo effetto poco edemigeno (es. regione orbitaria). Gli studi sono risultati concordi nel ritenere la bleomicina l'agente di prima scelta soltanto a livello dell'orbita.

In tutti gli altri casi, l'esperienza del Centro multidisciplinare e la buona pratica clinica sono gli elementi essenziali nella scelta dell'agente sclerosante. Le conclusioni degli studi sembrano coerenti e senza conflitti.; la qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona.

RACCOMANDAZIONE

- 1. La scelta dell'agente sclerosante è legata sia alla sede della malformazione sia all'esperienza dell'operatore. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)**
- 2. Il farmaco di prima scelta nelle ML (macro-micro-cistiche) localizzate in aree ristrette ed a rischio di danno funzionale è la bleomicina (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-)**

3. MALFORMAZIONI LINFATICHE EXTRA-TRONCULARI (o COMUNI) di tipo MICROCISTICO

3.1 QUADRO CLINICO

QUESITO 8

Quali sono le manifestazioni cliniche all'esordio (prima diagnosi o sospetto clinico) di malformazione linfatica microcistica?

Le ML microcistiche hanno caratteristiche infiltranti; le regioni più frequentemente coinvolte sono faccia, collo e torace.

La sede più frequente è quella superficiale (cute, mucose del cavo orale, lingua, regione genitale, congiuntive), dove le lesioni hanno l'aspetto di vescicole, che trasudano e sanguinano, inducendo macerazione, compromissione estetica, cicatrici, dolore, infezioni batteriche, compromissione della qualità della vita e talvolta anemia. A questo quadro clinico generale, si aggiungono le complicanze di tipo funzionale legate alla

sede della malformazione. La storia peggiora progressivamente durante la vita (progressivo aumento numerico delle lesioni e delle relative complicanze).

A livello cutaneo le ML microcistiche sono complicate più spesso da infezioni batteriche, spesso difficili da debellare, il cui trattamento è sintomatico (antibiotici e corticosteroidi) per limitare o debellare l'evento acuto, a cui potranno poi seguire terapie specifiche. Quando hanno sede più profonda (sottocute, retroperitoneo, mediastino collo), possono diventare responsabili di ipertrofia dei tessuti molli e di asimmetrie. (1,2)

Le localizzazioni mucosali e linguali del cavo orale possono causare sanguinamenti orali, ipersalivazione, macroglossia, ipertrofia del pavimento della bocca, difficoltà di deglutizione, difficoltà nel linguaggio, malocclusione dentale, asimmetria facciale, problematiche di respirazione. (1)

Molto rare le localizzazioni ossee.

Sono nel complesso lesioni evolutive ed infiltranti.

Nessuna possibilità di diagnosi prenatale.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito 8, sono stati considerati 2 studi clinici (una linea guida ed una revisione narrativa) già riportati nel capitolo delle malformazioni linfatiche macrocistiche, in quanto si tratta di studi che analizzano entrambe le forme micro- e macro-cistiche, essendo queste spesso associate: *Lerat 2019 (1)*, *Waner 2018 (2)*.

Le malformazioni linfatiche micro-cistiche hanno più frequentemente sede superficiale, con interessamento della cute e delle mucose, per cui la diagnosi clinica risulta agevole nella maggioranza dei casi.

RACCOMANDAZIONI

La presenza di piccole vescicole di cute e mucose che trasudano, sanguinano, macerano e si infettano, devono orientare verso la diagnosi di malformazione linfatica microcistica. Poiché queste malformazioni sono progressive, ai fini terapeutici assume un ruolo importante la diagnosi precoce. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

3.2 DIAGNOSI STRUMENTALE

QUESITO 9

Quali sono le indagini strumentali da effettuare per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica microcistica e per il bilancio di estensione in previsione di terapia?

La prima indagine da effettuare per la conferma della diagnosi clinica è l'indagine ecocolor-Doppler, la quale dimostra che la regione sede della malformazione ha un aspetto eterogeneo, con tessuto iso- ed ipo-ecogeneo, nel cui contesto si apprezzano numerose piccole cisti subcentimetriche a contenuto liquido, più frequentemente sparpagliate nel tessuto connettivo sottocutaneo e submucosale senza evidenza di piani di clivaggio.

La RM rappresenta l'indagine di secondo livello, che segue la valutazione ecografica e consente di definire l'estensione delle lesioni, che spesso si portano ad occupare gli spazi peri-faringei e laringei, il mediastino, il retroperitoneo.

In linea generale, la RM è particolarmente utile per il bilancio di estensione, ma va segnalato che le forme microcistiche sono difficili da riconoscere con la RM, anche dopo iniezione di mezzo di contrasto; la diagnosi differenziale si pone soprattutto con le malformazioni venose.

Il monitoraggio della evolutività di queste malformazioni dovrebbe essere preferibilmente realizzato con ecografia, ponendo indicazione a rivalutazione con RM nel caso di evidenza clinica ed ecografica di peggioramento della lesione. (1)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Il quadro clinico delle ML microcistiche deve essere completato con indagini strumentali, al fine di consentire un bilancio di estensione delle lesioni e consentirne il monitoraggio della evolutività.

Non vi sono studi adeguati per valutare l'evidenza scientifica del ruolo della ecografia e della RM nella diagnostica delle malformazioni linfatiche micro-cistiche, e non esistono protocolli operativi per il controllo strumentale di queste lesioni nel tempo.

RACCOMANDAZIONI

Il quadro clinico deve essere confermato e supportato da indagini strumentali (ecografia e RM) al fine di un bilancio di estensione della lesione, specialmente nel sospetto di localizzazioni profonde associate a quelle cutanee e mucosali. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

3.3 TERAPIA

QUESITO 10

Quali sono le procedure terapeutiche indicate nella malformazione linfatica microcistica?

Non ci sono linee guida per la gestione delle ML microcistiche, ed esistono diverse opzioni terapeutiche: scleroterapia, laserterapia, ablazione con radiofrequenza, chirurgia e terapia farmacologica.

Nessuna di queste procedure terapeutiche può considerarsi terapia risolutiva e superiore alle altre, e la tendenza è il loro utilizzo in forma variamente combinata a seconda della sede e delle problematiche cliniche.

Considerata la difficoltà o l'impossibilità di scleroterapia per le piccole dimensioni delle cisti, molti Autori considerano la chirurgia opzione terapeutica di prima scelta, pur tenendo conto della impossibilità di escissione radicale per il carattere infiltrante di queste anomalie, e quindi il rischio elevato di recidive.

Il laser è molto utilizzato nelle forme superficiali, cutanee e delle mucose, ma non mancano le indicazioni per sedi più profonde (laser interstiziale, laser endovascolare).

L'ablazione con radiofrequenza è molto poco utilizzata.

La terapia farmacologica è ancora off-label, impiegata a scopo compassionevole o, comunque, laddove tutte le altre terapie (invasive) hanno fallito (vedi capitolo 4).

L'efficacia di tutte le terapie disponibili prese singolarmente è parziale, incompleta e transitoria, con un tasso di recidive molto elevato, per cui la gestione richiede cure multidisciplinari nella maggioranza dei casi. (29)

❖ CHIRURGIA

Secondo alcuni Autori la chirurgia è riservata alle forme microcistiche, mentre la scleroterapia dovrebbe essere riservata preferibilmente alle ML macrocistiche. Tale indicazione è sostenuta dalla difficoltà di effettuare una scleroterapia efficace nelle forme microcistiche e dalla loro maggiore progressività.

In tutti i casi, i pazienti dovrebbero essere sempre riferiti ad una struttura multidisciplinare ed affidati ad un chirurgo che sia familiare con questo tipo di lesioni. (11)

La possibilità di escissione radicale delle forme microcistiche è in genere molto bassa, ed il rischio di recidive alto. La chirurgia associata o seguita da scleroterapia con bleomicina è una tecnica recentemente utilizzata per ridurre il rischio di recidiva, ma con risultati che necessitano di conferme. (2,33,42)

La sede più frequente di malformazione linfatica micro-cistica è quella cervico-facciale. In questa sede la malformazione è più spesso localizzata superiormente al livello del muscolo miloioideo e tende ad infiltrare la cavità orale, orofaringe, lingua, parotide, ghiandola sottomandibolare, area sovraepiglottica, spazio parafaringeo e retrofaringeo. Di conseguenza, l'escissione radicale di queste lesioni è raramente possibile.

Per l'intervento chirurgico nelle localizzazioni cervico-facciali, sono indispensabili intraoperatoriamente il mappaggio del nervo facciale ed il monitoraggio continuo elettromiografico. Nelle altre sedi la chirurgia delle forme superficiali prevede la rimozione di porzioni di cute e sottocute infiltrate dalla malformazione, per cui può rendersi necessario l'impiego di innesti cutanei, lembi di rotazione, espansori cutanei.

Nelle localizzazioni profonde e nei casi di ipertrofia tissutale, la chirurgia escissionale è indicata per la riduzione del volume della lesione.

Nel caso di asimmetrie facciali con conseguenti gravi problematiche psico-sociali del paziente, la chirurgia deve essere proposta con molta cautela, specificando al paziente che non esistono garanzie certe di risultato, a fronte di rischi elevati di morbidità ed anche rischi potenziali di peggioramento.

Le maggiori complicanze della chirurgia sono: linforrea con raccolte linfatiche postoperatorie (sieroma), danni neurologici transitori o permanenti (più frequentemente nervi frenico, vago e laringei ricorrenti), sindrome di Horner, difficoltà di cicatrizzazione delle ferite chirurgiche con formazione di cheloidi, infezioni, recidiva precoce.

Le sedi ad elevato rischio funzionale e di morbidità sono collo, torace (mediastino) e regione orbitaria, le cui problematiche specifiche sono evidenziate nel capitolo 5 ("Localizzazioni a rischio").

❖ SCLEROTERAPIA

Il farmaco maggiormente utilizzato è la bleomicina, in quanto poco edemigena e priva di neurotossicità, per cui si può utilizzare nelle lesioni adiacenti al nervo facciale e per quelle dell'orbita. (2,35,43)

Per le lesioni superficiali di lingua, mucose e cute, la bleomicina sembra funzionare molto bene, da iniettare direttamente nelle vescicole linfatiche oppure nella mucosa e nella cute e sottocute adiacenti le lesioni. Nelle localizzazioni delle vie aeree superiori, la bleomicina si può utilizzare in associazione al laser CO2. (2)

La scleroterapia con bleomicina trova indicazione anche nella macroglossia sostenuta da ML microcistica; consente buoni risultati con possibilità di normalizzazione del volume linguale e scomparsa delle vescicole

mucosali endorali. Vengono consigliate sessioni terapeutiche ogni 4-6 settimane con un dosaggio del farmaco di 0,2 mg/kg (0,75-1U/kg per sessione) e quantità cumulativa di bleomicina inferiore a 15 U/kg. (36)

Nelle localizzazioni del cavo orale, macroglossia e interessamento del pavimento della bocca possono essere causa di glossoptosi, condizione che provoca deformità, alterata apertura buccale, difficoltà di masticazione e di linguaggio. In tali situazioni trova indicazione la terapia combinata: farmacologica off-label (rapamicina) associata a scleroterapia (bleomicina) ed a riduzione chirurgica della lingua o dello spessore del pavimento della bocca. La procedura deve essere effettuata in età precoce, poiché i trattamenti tardivi compromettono lo sviluppo della mandibola e la dentizione. (2) I genitori devono essere sempre ben edotti circa il rischio di insuccesso e di morbidità della procedura.

Altri agenti sclerosanti utilizzati sono: OK 432, polidocanolo, alcool, doxiciclina, etanolamina. La doxiciclina ha avuto i migliori risultati ma anche la maggiore incidenza di complicanze. (4)

Recentemente è stata introdotta una nuova tecnica per le lesioni microcistiche (“lymphography –like technique”), che prevede l’inserimento di molteplici piccoli aghi nella malformazione, con successiva infusione lenta dell’agente sclerosante. (4)

❖ **ABLAZIONE CON RADIOFREQUENZA**

Questa tecnica è utilizzata in alcuni Centri per le ML microcistiche del cavo orale. In letteratura la casistica maggiore comprende 26 casi. Il trattamento sembra essere efficace e ben tollerato, con ripresa rapida dell’alimentazione e minime complicanze.

Il principio è quello della distruzione del tessuto patologico a basse temperature, per cui le ingiurie di tipo termico ai tessuti circostanti sono rare. L’ablazione può essere condotta ad alte frequenze per i tessuti più profondi, cioè al di sotto della mucosa, oppure a basse frequenze per le lesioni più superficiali, durante irrigazione salina continua. La procedura va realizzata in anestesia ed intubazione.

Le indicazioni più comuni per questa terapia sono le piccole ma ricorrenti emorragie superficiali e le infezioni poco responsive agli antibiotici.

In conclusione, la radiofrequenza rappresenta una valida opzione alla laserterapia per le vescicole linfatiche del cavo orale, ma le esperienze sono molto limitate. (44)

❖ LASERTERAPIA

Consentono i migliori risultati il laser Co2 ed il Neodimio YAG laser (neodymium-yttrium-aluminum-garnet laser); quest'ultimo può essere di superficie o endolesionale. Il Nd:YAG laser è il più efficace nel trattamento delle forme microcistiche superficiali di cute e mucose. Il laser CO2 ha consentito risultati soddisfacenti nelle localizzazioni malformative del cavo orale.

Meno utilizzati Dye laser pulsato ed il laser diodo.

Gli esiti sfavorevoli più frequenti sono la cicatrice e la recidiva locale.

Il laser a CO2 vaporizza in maniera non selettiva le vescicole superficiali e sigilla i canali linfatici, ma raramente consente risultati definitivi, pur migliorando la sintomatologia; gli svantaggi di tale metodica includono la necessità di anestesia locale o generale ed effetti collaterali quali eritema persistente, ipopigmentazioni permanenti, retrazioni cicatriziali.

Il laser Nd:Yag di 1064 nm di lunghezza d'onda agisce in maniera più selettiva, determinando una fotocoagulazione delle piccole vescicole cutanee, ma può avere gli stessi inconvenienti del laser a CO2 (cicatrici e recidive).

Lo stesso laser per via intralesionale può essere utilizzato per le ML microcistiche del cavo orale, lingua e via aerea sopraglottica, anche in pazienti sotto l'anno di vita. I laser intralesionali comprendono due categorie, quelli specifici per l'emoglobina (hemoglobin-specific laser wavelengths, HSLWs) e quelli specifici per i liquidi (water-specific laser wavelengths, WSLWs).

I laser WSLWS hanno come bersaglio il liquido linfatico e, di questi, i laser 1064-, 1320-, e 1470-nm sono in grado di produrre un danno termico all'interno delle cisti linfatiche, in quanto sono assorbiti da liquido e collagene, con conseguente contrazione delle pareti cistiche. (45)

L'obiettivo della laserterapia intralesionale è la riduzione di volume ed estensione della malformazione; i trattamenti sono multipli e consentono risultati favorevoli nella maggioranza dei casi, anche se transitori.

Il laser diodo con lunghezza d'onda di 808 nm è stato utilizzato nel trattamento delle ML microcistiche superficiali della lingua con effetto ablativo, ma con fibrosi cicatriziale.

Il Dye laser pulsato a 595 nm trova impiego per il trattamento di ML microcistiche superficiali microcistiche con vescicolette di 1-4 mm di diametro di colorito rosa-rosso (cioè con componente ematica); anche questo ha un effetto positivo in alcuni casi dal punto di vista cosmetico, essendo privo di significativi effetti collaterali;

il trattamento può perciò essere ripetuto. Le recidive sono frequenti, perché agisce solo su lesioni molto superficiali.

La laserterapia può essere utilizzata in combinazione con le altre opzioni terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, ablazione con radiofrequenza, terapia farmacologica).

È cruciale minimizzare l'effetto termico del laser sulle strutture circostanti la ML o da essa infiltrate, utilizzando irrigazione con acqua fredda e compresse gelate.

Le complicanze precoci del laser comprendono: ustioni cutanee superficiali, infezioni, cicatrici, ulcerazioni, sanguinamenti, danni neurologici (nervo faciale) transitori.

Le sessioni di laserterapia possono essere ripetute ogni 3-6 mesi.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Nelle malformazioni linfatiche microcistiche non esiste uno standard terapeutico, ma diverse opzioni che possono essere utilizzate anche in combinazione.

Diversi articoli recenti riportano risultati favorevoli con la chirurgia, la scleroterapia, il laser e la radiofrequenza, ma le casistiche sono contenute. Esistono soltanto due studi scientifici significativi di revisione sistematica con meta-analisi su casistica significativa (rispettivamente di 726 e 154 pazienti), i quali hanno recentemente riportato gli esiti della scleroterapia nelle malformazioni linfatiche macro- e microcistiche, ma senza consentire alcuna conclusione definitiva né la definizione di un protocollo. Inoltre i parametri utilizzati e i dati riportati sono molto eterogenei e difficilmente comparabili, così come i risultati sono spesso incompleti.

Sono stati analizzati otto studi clinici per affrontare questo tema: due revisioni sistematiche con meta-analisi (4, 35), due revisioni narrative (2, 44) e quattro serie di casi (33, 36, 43, 45):

Waner 2018 (2), De Maria 2020 (4), Wang 2020 (33), De Maria 2020 (35), Chaudry 2014 (36), Hai Wei Wu 2016 (43), Kim 2011 (44), Chang 2020 (45),

Da questi studi emerge che non vi è evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro, sia terapeutico sia di gestione della evoluzione della malattia, e nessuna opzione terapeutica può essere considerata di prima scelta.

Il trattamento terapeutico combinato consente i migliori risultati, anche se solo parziali e/o temporanei.

RACCOMANDAZIONI

Nelle ML microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di quattro pratiche terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laser e radiofrequenza). (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

4. TERAPIA FARMACOLOGICA

QUESITO 11

Quali sono le possibilità di trattamento farmacologico nelle malformazioni linfatiche di tipo microcistico e misto (micro-macro-cistico)?

Nei casi di ML microcistica o mista, sintomatica ed evolutiva, refrattaria alle terapie standard, trova indicazione la terapia farmacologica off-label. Il farmaco che sta fornendo i migliori risultati, non solo per le ML, ma per tutte le malformazioni vascolari a basso flusso, è la rapamicina (sirolimus). Il primo articolo sull'esito favorevole del sirolimus come farmaco antiangiogenetico è stato pubblicato nel 2011.

Si tratta di un antibiotico macrolide nato come farmaco antifungino e successivamente utilizzato come immunosoppressore nei trapianti renali in età pediatrica.

Esso agisce come inibitore del fattore mTOR (mammalian target of rapamycin), che a sua volta attiva la sintesi proteica e l'angiogenesi. Inoltre, il sirolimus blocca il VEGF (vascular endothelial growth factor) e previene il fattore "hypoxia-inducible factor-1" che stimola l'angiogenesi.

Il dosaggio standard del sirolimus orale in avvio di terapia è di 0,8 mg/m² due volte al giorno in età pediatrica e 0,05mg/m² due volte al giorno nell'adulto. (46,47,48,49)

Successivamente i dosaggi possono essere variati per mantenere i livelli ematici del farmaco compresi tra 5 e 10 nanogrammi/mL. (48) Secondo alcuni il range terapeutico può oscillare tra 10 e 15 ng/mL.

Nelle malformazioni superficiali della cute, la rapamicina può anche essere utilizzata in forma topica.

In una recente revisione sistematica, comprendente 2 studi controllati randomizzati e 2 studi prospettici non randomizzati, sono stati analizzati gli esiti di 317 casi di pazienti affetti da anomalie vascolari (di cui 108 malformazioni linfatiche) trattati con sirolimus orale e 56 casi trattati con sirolimus topico.

Nelle ML (108 casi) vi è stato un miglioramento nel 95% dei casi trattati, con una riduzione aspecifica del volume della malformazione nel 77,8% dei casi. (51)

Gli effetti collaterali più frequenti del sirolimus orale sono: stomatiti, dislipidemia (ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia), infezioni, inibizione midollare con leucopenia e trombocitopenia, sintomi gastrointestinali, eczema.

Una grande preoccupazione riguarda il rischio di infezione da *Pneumocisti carinii* pneumonia; per tale ragione è consigliabile il trattamento preventivo con trimethoprim-sulfametoxazolo per tutta la durata della terapia.

In una serie di 50 pazienti in età pediatrica vi è stata una risposta favorevole (completa o parziale) alla rapamicina nel 89,3% dei casi, con pochi e ben tollerati effetti collaterali. (46)

Per risposta completa si intende scomparsa totale (clinica e radiologica) della malformazione e dei sintomi; risposta parziale significa miglioramento > del 20%.

Nelle localizzazioni toraciche, addominali e viscerali in genere, l'efficacia del sirolimus è più limitata rispetto alle localizzazioni cervico-facciali.

Attualmente non vi è ancora consenso circa il dosaggio ottimale e la durata del trattamento del sirolimus orale. (51)

La rapamicina somministrata per os risulta efficace anche in epoca neonatale, e può essere utilizzata nelle ML che comprimono e deviano le vie aeree, con l'obiettivo di ridurre la necessità di tracheotomia. (50)

Purtroppo le informazioni disponibili su efficacia ed effetti collaterali nel neonato sono ancora molto scarse.

Anche nel neonato il dosaggio iniziale è di 0,8 mg/m² due volte al giorno, per poi mantenere livelli ematici tra 4 e 12 ng/ml. Tuttavia, alcuni preferiscono utilizzare un dosaggio iniziale dimezzato.

La durata media della terapia è 12 mesi per tutte le età. (50,52)

Sono in fase di realizzazione:

- Uno studio aperto multicentrico prospettico (denominato SILA) per asserire la efficacia e la sicurezza della rapamicina nelle ML complesse refrattaria alle terapie standard. (53)

- Uno studio monocentrico prospettico in fase II con pazienti affetti da malformazioni vascolari a basso flusso refrattarie a terapia standard e trattati con sirolimus per un periodo medio di 12 mesi. (48)

- Uno studio francese multicentrico osservazionale randomizzato in fase 2 che recluta 50 pazienti tra 6 e 18 anni affetti da voluminose e complicate malformazioni vascolari a basso flusso. L'obiettivo dello studio è risolvere le attuali incertezze relative all'efficacia del sirolimus nel ridurre volume ed estensione delle malformazioni. Il progetto evidenzia l'attuale mancanza di linee guida e di trial clinici e sottolinea la

discrepanza tra la modesta riduzione del volume (valutata con RM) ed il significativo miglioramento dei sintomi durante la terapia. (54)

Complessivamente il sirolimus orale è una terapia efficace e sicura, capace di ridurre la sintomatologia e migliorare la qualità della vita nella maggior parte dei casi. (48, 50)

Nonostante l'evidenza del miglioramento clinico, la RM evidenzia una riduzione significativa del volume della malformazione solo in una minoranza di casi. (48)

Un altro farmaco utilizzato nelle ML refrattarie alle terapie standard è il sildenafil, ma il suo effetto anti-angiogenetico è ancora oggetto di osservazione. In generale, il farmaco non convince ed il suo uso non viene incoraggiato.

Il sirolimus viene utilizzato anche in forma topica per il trattamento delle vescicole linfatiche superficiali della cute, con l'obiettivo di ridurre la sintomatologia locale e l'incidenza delle complicanze flogistico-infettive della cute. (51,55,56) Attualmente i risultati con il sirolimus topico nelle localizzazioni cutanee sono comunque scarsi e conflittuali.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE: rapamicina sistemica (orale)

Per rispondere al Quesito 11, abbiamo analizzato i seguenti studi scientifici: tre revisioni sistematiche (47, 49, 51), tre serie di casi clinici (46, 50, 52) ed i protocolli relativi a tre trial in corso di cui due ancora non completati: un trial prospettico multicentrico a braccio singolo (53), uno studio prospettico in fase II (48) ed un trial multicentrico in fase II (54)

Tian 2020 (46), Shoji 2020 (47), Hammer 2018 (48), Wiegand 2018 (49), Strychowsky 2018 (50), Freixo 2020 (51), Triana 2019 (52), Ozeki 2019 (53), Maruani 2018 (54).

Complessivamente i risultati della terapia farmacologica off-label e la loro definizione risultano molto disomogenei, soprattutto perché vengono utilizzate terminologie e descrizioni differenti. Un confronto sistematico dei risultati non è stato possibile.

Nella maggioranza degli articoli, non viene riportata una esatta e/o omogenea risposta alla terapia con sirolimus, ma si utilizzano termini come “marked improvement”, “significant volume reduction”, “significant decrease”, “partial response”, ecc. Quindi i risultati non sono comparabili, oltre al fatto che il numero di casi

riportati è sempre modesto. In generale, possiamo affermare che la maggioranza dei pazienti ha una risposta parziale ed un parziale beneficio in termini di sintomatologia e qualità di vita.

Quindi l'obiettivo primario della terapia farmacologica consiste nel controllo dei sintomi e della progressione della malattia, il mantenimento della funzionalità e la conservazione dell'aspetto estetico migliore possibile; ma vi è un basso livello di evidenza che il sirolimus possa modificare la prognosi di queste anomalie.

Anche durata della terapia e dosaggio differiscono nelle casistiche riportate, dal momento che anche qui non esistono linee guida, e questo vale soprattutto per i bambini e i neonati.

Vanno segnalati anche il basso livello della metodologia utilizzata nella maggioranza degli studi, la mancanza di trials randomizzati controllati e giunti a conclusione, la eterogeneità nella definizione degli esiti della terapia, la scarsa definizione del rischio tossicità.

RACCOMANDAZIONI rapamicina sistemica (orale)

1. La terapia farmacologica off label con rapamicina è raccomandata nei casi di malformazione linfatica cistica sintomatica, progressiva e refrattaria alle terapie convenzionali. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

2. La dose iniziale della terapia è di 0,8 mg/ m² due volte al giorno, con l'obiettivo di mantenere livelli plasmatici della rapamicina nel range 5-15 ng/ml. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

3. In assenza di linee guida e di protocolli uniformi si consiglia una durata della terapia di 12 mesi, con controlli clinici, ematologici e strumentali periodici. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE rapamicina (sirolimus) topica

Sono stati analizzati tre studi clinici recenti relativi all'impiego del sirolimus topico nel trattamento delle malformazioni linfatiche micro-cistiche superficiali: una serie di casi (55), una revisione sistematica (51), un trial clinico multicentrico in fase II (56):

Freixo 2020 (51), Dodds 2020 (55), Leducq 2019 (56).

Le modalità di impiego del sirolimus topico sono molto eterogenee ed i risultati difficili da definire, ed un loro confronto non risulta possibile. Anche la durata della terapia risulta disomogenea e mal definita.

Complessivamente, vi è un basso livello di evidenza circa l'utilità del sirolimus topico nelle malformazioni linfatiche microcistiche cutanee.

RACCOMANDAZIONI rapamicina (sirolimus) topica

1. L'impiego del sirolimus topico rappresenta una terapia off label che trova indicazione nelle ML microcistiche della cute per ridurre essudati, sanguinamento e vescicole, ispessimenti cutanei, dolore e prurito, problematiche cosmetiche. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

2. Si può utilizzare la crema o la soluzione liquida, ma è preferibile utilizzare la crema con concentrazioni nel range 0,015%-8% (dosaggio più utilizzato 0,1%). (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

5. LOCALIZZAZIONI A RISCHIO

❖ ML CERVICO-MEDIASTINICHE CON COMPRESSIONE ED OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE. INDICAZIONI ALLA TRACHEOTOMIA

QUESITO 12

Quale è la corretta gestione terapeutica delle malformazioni linfatiche cistiche cervico-mediastiniche con compressione ed ostruzione delle vie aeree?

Nelle ML macrocistiche o miste cervicali con evidenza di ostruzione della via aerea laringotracheale, occorre valutare la necessità tracheotomia quando la lesione è a contatto con la via aerea e la circonda per oltre il 50% della circonferenza, a prescindere dalla natura macro-o micro-cistica della lesione. La RM è in grado di fornire i parametri predittivi per la necessità di tracheotomia, valutando l'estensione del contatto tra malformazione e asse laringotracheale. L'entità di tale contatto dovrebbe essere monitorato. (26,57)

Nel caso si ponga indicazione a scleroterapia, la tracheotomia diventa altamente consigliabile, sebbene esistano in letteratura sporadiche segnalazioni di sessioni sequenziali di scleroterapia effettuate senza tracheotomia.

(20)

Se invece si opta per la chirurgia e si prevede possibile una escissione totale o subtotale della malformazione, la tracheotomia non è necessaria (e qualora già presente, può essere rimossa prima della dimissione se l'intervento chirurgico ha avuto esito favorevole).

Per le localizzazioni cervicali, l'accesso chirurgico è preferibilmente cervicale antero-laterale lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo), associato a sternotomia mediana nel caso di ML cervico-mediastinica.

Le ML a sede mediastinica sono più spesso di tipo infiltrante (microcistico o misto), localizzate nel mediastino superiore ed anteriore e nella maggioranza dei casi non sono responsabili di ostruzione della via aerea. Occorre ribadire che, qualunque sia la sede, la RM fornisce parametri predittivi per la necessità di tracheotomia. (27,58)

Nei rari casi di ML cistica mediastinica complicata da compressione ed ostruzione tracheale, la tracheotomia diventa inutile, la scleroterapia non indicata e la chirurgia escissionale diventa unica opzione; in questi casi si raccomanda la chirurgia attraverso una sternotomia mediana, eventualmente seguita da irrigazione del campo operatorio con agente sclerosante (bleomicina). (59)

Se invece l'ostruzione tracheale è prossimale, la scleroterapia può essere effettuata, ma necessita di tracheotomia, al fine di evitare lunghi periodi di intubazione e di permanenza in terapia intensiva, in quanto l'edema post-procedurale è di entità e durata non prevedibili. (59)

Nel caso di asintomaticità o di sintomi lievi, con evidenza strumentale (RM) di assenza di ostruzione della via aerea, si raccomanda una strategia conservativa ed un follow clinico-strumentale.

In conclusione: in sede mediastinica la scleroterapia va considerata una procedura ad alto rischio, mentre la chirurgia può essere realizzata con bassa incidenza di complicanze e buoni risultati, purchè in mani esperte ed in ottica multidisciplinare. (59)

Le complicanze della chirurgia sono: chilotorace, lesioni dei nervi frenico, vago e laringei ricorrenti, emorragie ed infezioni.

La terapia medica anti-angiogenetica con rapamicina può essere utilizzata in forma combinata alla chirurgia o alla scleroterapia già nel neonato, al fine di ridurre il volume della lesione e quindi la necessità di tracheotomia (vedi capitolo 4).

Si può iniziare con un dosaggio di 0,8 mg/m² due volte al giorno, modificando poi la dose per mantenere un livello ematico > 4 nanogrammi/ml (livello consigliato tra 4 e 12 ng/ml). (52, 60)

Nel caso di diagnosi prenatale, se vi è evidenza o fondato sospetto di ostruzione della via aerea con distress respiratorio alla nascita, la tracheotomia deve essere prevista e dovrebbe rientrare in un programma di trattamento ex utero intrapartum (EXIT). (26)

La tracheotomia in età molto precoce comporta ritardo nello sviluppo del linguaggio, anche quando è solo temporanea; sono cruciali l'età del bambino al momento della tracheotomia e la durata della stessa. Ad oggi non sono presenti indicatori specifici condivisi per la tracheotomia nel bambino piccolo. (26)

In tutti i casi, i pazienti dovrebbero essere sempre riferiti ad una struttura multidisciplinare ed affidati ad un chirurgo che sia familiare con questo tipo di lesioni e con la complessa anatomia del collo e del mediastino, e che quindi sappia rimuovere queste malformazioni senza danno di strutture vitali. (11)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 12, considerando la rarità di queste anomalie, sono stati analizzati nel dettaglio tutti gli articoli recenti che, nel loro complesso, hanno consentito una risposta esauriente; si tratta di quattro revisioni narrative (11, 26, 27,59) e due serie di casi (52, 60):

Ma 2017 (11), Ueno Shigeru 2019 (26), Ueno, 2018 (27), Triana 2019 (52), Ghaffarpour 2018 (59), Amodeo 2017 (60).

In particolare, risulta evidente che nelle malformazioni linfatiche macrocistiche o miste cervicali e cervico-mediastiniche con ostruzione della via aerea laringotracheale, è cruciale garantire l'assistenza ventilatoria in previsione di procedure terapeutiche.

Per questi pazienti, nella maggioranza pediatrici, il fulcro della discussione riguarda la valutazione della necessità di tracheotomia; solo successivamente si può programmare la terapia elettiva (chirurgia e/o scleroterapia).

La decisione relativa alla tracheotomia deve essere sempre definitiva, e la tracheotomia transitoria deve essere considerata procedura irrinunciabile nei casi a rischio, a prescindere dall'età del paziente.

La chirurgia escissionale di queste malformazioni prevede un intervento lungo e complesso, gravato dal rischio di alta morbilità; per tale ragione questi casi dovrebbero essere affrontati in Centri di alta specializzazione specifica, ed il chirurgo deve avere familiarità con questo tipo di lesioni. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite Checklist ed è stata giudicata complessivamente buona.

Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti ma sussiste il rischio potenziale di bias, soprattutto in considerazione delle casistiche limitate.

In ultimo, va segnalato l'effetto favorevole della terapia farmacologica con rapamicina in associazione alle terapie invasive, per il quale si rimanda al Capitolo 4.

RACCOMANDAZIONI

- 1. Si raccomanda di effettuare sempre la RM, prima di qualunque trattamento, per valutare se e in che misura la lesione è a contatto con la via aerea, in quanto la RM è in grado di fornire i parametri predittivi per la necessità di tracheotomia. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4)**
- 2. Nel caso di contatto tra malformazione e asse laringotracheale, l'entità di tale contatto e la sua sede devono essere monitorati. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)**
- 3. Nelle ML macrocistiche o miste cervicali con evidenza di ostruzione della via aerea laringotracheale, si raccomanda di valutare sempre la necessità di tracheotomia prima di qualunque gesto terapeutico invasivo. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4)**

❖ ML DELL'ORBITA

QUESITO 13

Quali sono le opzioni terapeutiche nelle malformazioni linfatiche cistiche (macro-, micro-, miste) della regione orbitaria?

Le ML dell'orbita si presentano clinicamente nella prima decade di vita con ptosi, proptosi, restrizione della motilità oculare, diplopia, scotoma, compressione del nervo ottico, danno estetico, dolore, ecchimosi ed emorragie locali.

Il trattamento terapeutico precoce è cruciale per prevenire i danni alla visione e comprende scleroterapia, chirurgia, terapia farmacologica. Ancora non esiste un gol standard di trattamento e non esistono trials controllati randomizzati per il trattamento delle ML cistiche dell'orbita nel bambino e nel giovane adulto. (61) Una recente revisione sistematica non ha dimostrato significative differenze in termini di risultato tra chirurgia e scleroterapia, sottolineando che le due tecniche possono anche coesistere. In altri termini, non esiste ancora definitivo consenso circa il trattamento terapeutico ottimale per le ML dell'orbita. (39,66,63,64)

La complessa anatomia dell'orbita e il fatto che il suo contenuto facilmente può soffrire per una sindrome compartimentale spiegano le difficoltà di trattamento con esito favorevole. (65)

La scleroterapia risulta l'opzione terapeutica di prima scelta nelle limitate casistiche dell'ultimo decennio, e la bleomicina l'agente sclerosante più frequentemente utilizzato. (35,66,67,68)

Il farmaco ha il vantaggio di causare meno reazioni di tipo infiammatorio, con conseguente ridotto edema locale, pur mantenendo un effetto sclerosante elevato e non minore degli altri farmaci utilizzati; tale aspetto la rende particolarmente indicata in spazi ristretti come l'orbita.

La dose massima consigliata di bleomicina per le ML dell'orbita risulta di 1U/kg per sessione, con massima dose cumulativa di 15U per sessione e 150U la dose cumulativa per tutte le sessioni; minimo 6-8 settimane tra una sessione e la successiva. (69)

In una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nell'agosto 2019 riguardante 154 casi di ML dell'orbita trattati con scleroterapia, viene riportata una cura completa della lesione nel 54,9% dei casi ed una necessità di chirurgia decompressiva post-scleroterapia in emergenza del 3,4%.

Le complicanze della scleroterapia sono state: perdita della visione (1 caso, 2.7%); sindrome compartimentale (8 casi, 3.4%); difetti della sensibilità locale (1 caso, 2.7%) complicanze temporanee (edema, dolore) in 71 casi (58,5%), necrosi cutanea (1 caso, 2.7%).

L'etanolo comporta il maggior rischio di complicanze per questa sede; mentre la bleomicina ha avuto la minore incidenza di complicanze. (35)

La terapia farmacologica con sirolimus può essere utilizzata nelle ML cistiche dell'orbita, da sola o in associazione alle terapie invasive (vedi Capitolo 4).

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Sono stati individuati sei studi scientifici che nel loro complesso esprimono con chiarezza e senza conflitto, ma con evidenza di disomogeneità dei dati, il trattamento suggerito per le malformazioni linfatiche cistiche dell'orbita: una revisione sistematica con meta-analisi (35), quattro revisioni narrative (61, 65, 67, 69), una serie di casi (63):

De Maria 2020 (35), Patel, 2019 (61), Colletti 2019 (65), Hanif 2019 (69), Woo 2017 (63), Barnacle 2016 (67)

Ancora non esistono trials controllati randomizzati per le ML cistiche dell'orbita, e non esiste definitivo consenso circa la terapia ottimale.

Le difficoltà della decisione terapeutica sono legate a diversi fattori: casistiche e quindi esperienze limitate, complessa anatomia dell'orbita e il fatto che il contenuto orbitario facilmente può soffrire per una sindrome compartimentale con la perdita della visione.

Negli ultimi anni la scleroterapia con bleomicina sembra essere diventata l'opzione terapeutica di prima scelta, in alternativa alla chirurgia, ma i numeri dei casi trattati ed i risultati, riportati in modo disomogeneo, non consentono ancora conclusioni definitive.

La scelta della terapia sembrerebbe ancora legata all'esperienza del Centro di riferimento.

RACCOMANDAZIONI

- 1. Nelle ML sintomatiche dell'orbita si raccomanda il trattamento terapeutico precoce per prevenire i danni alla visione. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza I+)**
- 2. Sebbene non vi sia ancora un definitivo consenso circa il trattamento terapeutico ottimale per le ML dell'orbita, si raccomanda la scleroterapia con bleomicina come prima opzione terapeutica (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza I+)**

❖ 5.3 ML INTESTINALI E RETROPERITONEALI

QUESITO 14

Quali sono le indicazioni terapeutiche delle malformazioni linfatiche cistiche intestinali e retroperitoneali?

Le malformazioni linfatiche cistiche addominali sono rare. Prendono origine nello spazio sub-peritoneale e nel retroperitoneo e si espandono nell'omento e nel mesentere. L'aspetto più frequente è quello di macrocisti, mono o pluricamerale, con contenuto liquido omogeneo, setti e pareti sottili, talvolta anche con contenuto emorragico e calcificazioni nei setti.

I sintomi più frequenti sono: distensione addominale progressiva, dolore, infezione, anemia.

L'insorgenza dei sintomi può avere anche carattere acuto: addome acuto, infezione, emorragie, volvolo. Più frequentemente la sintomatologia insorge in età pediatrica.

La diagnosi iniziale si basa su quadro clinico ed ecografia, quest'ultima seguita da RM per la conferma diagnostica e bilancio di estensione in previsione di trattamento terapeutico.

La diagnosi differenziale si fa nei confronti di: ascite chilosa, necrosi extrapancreatica, linfocele, mesotelioma cistico, neoplasie peritoneali con componenti cistiche a contenuto mucinoso o mixoide. (21)

Le opzioni chirurgiche prevedono la scleroterapia e la chirurgia.

Le ML di dimensioni contenute ed asintomatiche non richiedono terapie, ma solo un follow up ecografico ed anche RM in casi selezionati.

La chirurgia è l'opzione prevalente nelle piccole casistiche riportate, ma risulta gravata da alta incidenza di morbidità e recidive. (70)

La scleroterapia è oggi una misura terapeutica efficace alternativa alla chirurgia. Si effettua sotto guida ecografica; tra gli agenti utilizzati la doxiciclina in sessioni sequenziali ha consentito buoni risultati (su 8 casi è stata riportata una riduzione volumetrica delle cisti pari al 96,7% al controllo ecografico, e del 83,3% al controllo RM). Tuttavia, ricordiamo che la scelta dell'agente sclerosante è operatore-dipendente. (71,72,73)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Si tratta di malformazioni rare. Per rispondere al Quesito n. 14 sono stati analizzati quattro articoli: tre revisioni narrative (21, 70, 72) ed una serie di casi (71)

Raufaste 2020 (21), Gunadi 2019 (71), Madsen 2019 (72), Li 2015 (74).

I risultati della terapia chirurgica e della scleroterapia si basano su casistiche modeste, i cui dati sono disomogenei e difficilmente comparabili, a cui si aggiunge il fatto che vengono utilizzate terminologie e descrizioni differenti o incomplete.

In generale, possiamo affermare che non esiste un'opzione terapeutica di prima scelta, ed entrambe le possibilità possono consentire buoni risultati.

RACCOMANDAZIONI

- 1. Nel caso di sintomatologia addominale in età pediatrica, si deve sempre sospettare la possibilità di ML addominale. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)**
- 2. Le malformazioni linfatiche addominali di tipo cistico che diventano sintomatiche devono sempre essere trattate, in quanto a rischio di progressione e di complicanze. Chirurgia e scleroterapia al**

momento sono misure terapeutiche entrambe valide e proponibili. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

6. MALFORMAZIONI LINFATICHE COMPLESSE

❖ DEFINIZIONE

Il termine di “**Malformazioni Linfatiche Complesse**” (MLC) è stato recentemente formulato per indicare una categoria di ML rare ed in genere refrattarie alle terapie, che presentano molte caratteristiche clinico-strumentali simili o in comune. Questa categoria comprende le seguenti patologie:

- **Linfangiomatosi (Generalized Lymphatic Anomaly, GLA)**
- **Sindrome di Gorham-Stout (Gorham-Stout Disease, GSD)**
- **Linfangiomatosi kaposiforme (Kaposiform Lymphangiomatosis, KLA)**
- **Central Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA).**

QUESITO 15

Quali sono le caratteristiche cliniche, ematologiche e strumentali che consentono di porre diagnosi (o almeno il sospetto clinico) di Malformazione Linfatica Complessa?

❖ GENERALIZED LYMPHATIC ANOMALY (GLA)

Anomalia linfatica rara caratterizzata da una proliferazione diffusa o multicentrica di vasi linfatici dilatati che assumono aspetto microcistico. Ha una presentazione clinica variabile, in quanto può interessare diversi distretti, soprattutto ossa, tessuti molli, mediastino, polmoni, fegato, milza.

L'elemento dominante della GLA è l'osteolisi ossea segmentale, associata a proliferazione di vasi linfatici nelle aree adiacenti all'osso malato. Più frequentemente sono interessati clavicola, coste, vertebre cervico-toraciche, cranio. La localizzazione più frequente in assoluto è quella costale che, nella maggioranza dei casi, si associa a chilotorace.

L'osteolisi è limitata alla zona centrale midollare (spongiosa) dell'osso, senza interessamento corticale, e la lesione non ha carattere di progressività.

L'assenza di osteolisi corticale e di progressività la distingue dalla GSD, caratterizzata da osteolisi progressiva con interessamento anche corticale, che conduce alla perdita dell'osso corticale (da qui il termine di "sindrome dell'osso fantasma").

L'infiltrazione dei tessuti molli che circondano le lesioni osteolitiche mostra un segnale iperintenso nelle sequenze MR T2-pesate con sottrazione del grasso, ed intenso enhancement dopo somministrazione di gadolinium.

Il quadro clinico è dominato da: dolore, fratture spontanee, chilotorace.

❖ **LINFANGIOMATOSI KAPOSIFORME (Kaposiform Lymphangiomatosis, KLA)**

Mulliken e Colleghi hanno descritto per la prima volta nel 2014 una nuova anomalia linfatica con un pattern istologico peculiare ed una prognosi infausta, che hanno denominato linfangiomatosi kaposiforme (KLA) per l'insolita associazione tra vasi linfatici dilatati e grappoli di "spindle cell" perivasali, che ricordano le cellule fusate del sarcoma di Kaposi.

Hanno descritto 20 casi pediatrici (età media 6,5 anni) caratterizzati da una triade: sintomi respiratori, turbe emocoagulative e masse evolutive palpabili e mediastiniche.

Nonostante una terapia multimodale ed aggressiva, hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni del 51% ed una sopravvivenza globale del 34%, con un intervallo medio tra la diagnosi e la morte di 2,75 anni (range 1 - 6,5 anni).

Nel 2018, in occasione della revisione della classificazione ISSVA, questa anomalia linfatica è stata inserita come sottotipo della GLA, ed è attualmente considerata una malattia aggressiva a prognosi infausta.

I segni clinico-strumentali delle KLA sono: lesioni osteolitiche senza interessamento corticale, chilotorace, versamenti pericardici, masse mediastiniche, masse retro-peritoneali e nei tessuti molli. La mortalità è in genere associata a disordini polmonari progressivi ed a manifestazioni emorragiche secondarie a turbe emocoagulative.

In una revisione recente che comprende una serie di altri 20 casi di KLA, è stato confermato il quadro clinico caratteristico: sintomi respiratori, manifestazioni emorragiche, masse di tipo pseudotumorale, fratture.

L'emorragia è dovuta a trombocitopenia.

E' sempre presente tessuto malformativo a livello mediastinico e ilare polmonare, con caratteristica di ispessimento dei tessuti molli di tipo infiltrante, oppure di massa pseudo-tumorale. Questo quadro patologico a livello mediastinico posteriore mostra caratteristiche infiltranti e si distribuisce lungo i fasci intrapolmonari bronco-vascolari, mentre a livello mediastinico anteriore assume più spesso la caratteristica di massa. Il versamento pleurico è presente in oltre il 60% dei casi e può essere bilaterale.

Sia l'aspetto infiltrante del tessuto patologico sia il versamento pleurico si presentano iper-intensi nelle sequenze T2 pesate della RM.

Si associano anomalie viscerali (fegato e milza) in oltre il 50% dei casi (lesioni cistiche arrotondate e disomogenee iper-intense nelle immagini RM ed ipoecogene all'ultrasonografia).

Tessuto patologico con aspetto infiltrante può essere presente anche a livello retroperitoneale, con infiltrazione del mesentere lungo i fasci vascolari, ilo epatico, ili renali.

Le lesioni ossee sono presenti nel 60% dei casi; la sede più frequente è il rachide.

La biopsia chirurgica, anche se effettuata in sedi differenti (mediastino, polmone, timo, pericardio, pleura, milza, osso, tessuto sottocutaneo, cute), dimostra aspetti sia malformativi sia tumorali: vasi linfatici dilatati associati a piccoli agglomerati di cellule fusate peri- ed intra-vascolari, prive di atipie, ma con aspetti proliferativi.

❖ **SINDROME DI GORHAM STOUT (Gorham-Stout Disease, GSD)**

È una MLC 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 osteolisi che comporta distruzione progressiva e riassorbimento dell'osso sia spongioso sia corticale, che viene sostituito da tessuto fibroso.

Colpisce preferibilmente bambini ed adolescenti, senza differenza tra i sessi.

La sindrome può interessare una o più ossa, di solito contigue, con localizzazione più frequente di bacino, cingolo scapolare, rachide, coste e ossa del cranio. Si associa interessamento di entità variabile dei tessuti molli adiacenti, che possono essere infiltrati dalla malformazione vascolare.

Si associa chilotorace nel 40% dei casi.

Il quadro 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”.

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

Trattasi di patologia progressiva ed invalidante.

❖ **CENTRAL CONDUCTING LYMPHATIC ANOMALY (CCLA)**

Con questo termine è descritta una anomalia linfatica “channel-type” di ignota etiologia che comprende uno spettro di anomalie linfatiche rare.

Risulta caratterizzata da una dilatazione dei vasi linfatici (anche nota come “linfangectasia di tipo cistico” o semplicemente “linfangectasia”), causata da alterata motilità dei collettori linfatici oppure da meccanismi ostruttivi (funzionali o meccanici) dei vasi linfatici più distali, che comporta un alterato flusso della linfa con conseguente linfostasi.

A seconda della sede, la linfostasi può essere responsabile di chilotorace, linfangectasia pleuro-polmonare, linfangectasia intestinale con enteropatia proteino-disperdente, chiluria, linfedema periferico, vescicole cutanee con linforrea superficiale.

Ai fini diagnostici, è indicata la linfangio-RM dinamica con mezzo di contrasto che, in mani esperte, consente di definire la sede di ostruzione, il grado di collateralizzazione e l’entità del reflusso linfatico; tale metodica è disponibile solo in pochissimi centri in Italia.

❖ **FOLLOW-UP delle MLC**

Quando ci sono segni e sintomi di un interessamento osseo, diventa necessario lo screening di tutto il corpo. In assenza di lesioni ossee, non è necessario fare controlli ravvicinati. Se siamo di fronte ad una GSD con osteolisi progressiva, si consiglia un controllo radiologico ogni 2 mesi almeno fino a stabilizzazione del quadro clinico, ottenuta con terapia.

Nelle GLA e nelle KLA il controllo può essere annuale, mancando la progressività e l'interessamento corticale.

In tutti i casi, la diagnosi precoce di queste malattie è cruciale, in quanto i soggetti vanno incontro a morbidità significativa dovuta alle frequenti complicanze.

Sono indice di malattia con prognosi scadente o infausta i casi di esordio clinico in età precoce, chilotorace, localizzazioni ossee vertebrali e costali.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 15, sono stati analizzati quattro 4 articoli: una overview (75), due revisioni narrative (74, 76), un protocollo per un trial multicentrico prospettico (77):

Ozeki 2016 (74), Ozeki 2019 (75), Ludwig 2016 (76), Ozeki 2019 (77).

Nel loro complesso gli studi analizzati forniscono indicazioni precise ed omogenee per la diagnosi di Malformazione Linfatica Complessa (MLC) e per la diagnosi differenziale delle diverse patologie incluse in questo gruppo.

Trattandosi di patologie rare ed ad eziologia sconosciuta, il primo sospetto ed il relativo orientamento clinico-radiologico sono quasi sempre legati ad una triade sintomatologica: dolore, fratture spontanee, versamento pleurico. Tale triade deve orientare all'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le malformazioni vascolari.

Gli studi adeguati che descrivono le MLC riguardano casistiche esigue, tuttavia le informazioni clinico-strumentali appaiono omogenee e condivise.

RACCOMANDAZIONI

1. Di fronte ad un quadro clinico caratterizzato da dolore, fratture spontanee e versamenti sierosi, si raccomanda l'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le anomalie vascolari

(Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

2. Quando ci sono segni e sintomi di un interessamento osseo, diventa necessario lo screening di tutto il corpo. (Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

❖ DIAGNOSI DIFFERENZIALE delle MLC

QUESITO 16

Quali elementi consentono la diagnosi differenziale dei vari tipi di Malformazioni Linfatiche Complesse (GLA, KLA, GSD, CCLA)?

La diagnosi differenziale tra GLA, GSD e KLA si basa sulle indagini strumentali e sulla biopsia.

L'osteolisi rappresenta l'elemento più importante ai fini della diagnosi differenziale fra le tre forme, ma la diagnosi di certezza richiede la biopsia.

I casi di lisi ossea confinata solo alla spongiosa dell'osso sono classificati come GLA; quando è presente anche osteolisi corticale parliamo di GSD, mentre definiamo KLA la lesione che dimostra la presenza di cellule fusate nel contesto di vasi linfatici anomali e dilatati.

Non esiste nessuna familiarità per tutte e tre le malformazioni

La CCLA, sebbene sia da considerare una patologia dei collettori linfatici (malformazione linfatica "channel-type") e quindi embriologicamente diversa dalle altre MLC, ha aspetti clinici talvolta sovrapposti alla GLA e, specialmente nei casi di localizzazioni toraciche, la diagnosi differenziale può essere difficile. Nei casi dubbi, trovano indicazione la linfo-RM dinamica con contrasto e la linfangiografia intranodale.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 16, sono stati analizzati una overview ed una revisione narrativa: *Ozeki 2016 (74)*, *Ozeki 2019 (75)*.

Gli studi analizzati forniscono informazioni uniformi che consentono di effettuare la diagnosi differenziale tra le varie forme di MLC nella maggioranza dei casi. Considerata la rarità di queste malformazioni e le casistiche numericamente modeste, in termini diagnostici il rischio di bias è da considerare elevato, anche quando il paziente è correttamente inviato ad un Centro di riferimento.

RACCOMANDAZIONI

1. La diagnosi di certezza di GLA, KLA e GSD richiede sempre la biopsia. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

2. Nei casi dubbi relativi alla diagnosi differenziale tra GLA e CCLA, le uniche indagini dirimenti sono la linfo-RM dinamica con contrasto e la linfangiografia intranodale. (Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel)

❖ TERAPIA delle MLC

QUESITO 17

Quali sono le possibilità di trattamento terapeutico delle MLC?

La terapia delle MLC è sempre multidisciplinare e si basa sulla variabile associazione di terapie farmacologiche, chirurgia, radioterapia, laserterapia e misure dietetiche.

Le terapie farmacologiche si basano sulla variabile combinazione di farmaci anti-angiogenetici off-label (vincristina, interferone-alfa-2, propranololo), cortisone, bifosfonati (pamidronato, acido zoledronico), vitamina D, calcio, calcitonina, octeotride e, più recentemente e con risultati incoraggianti, la rapamicina (anti-linfangiogenetico mTOR inibitore, farmaco anch'esso off-label). Le misure dietetiche vengono spesso associate alla terapia farmacologica nel caso di importanti versamenti nelle cavità sierose; hanno valore molto controverso e consistono in diete ipo-lipidiche e somministrazione di acidi grassi a catena media.

La chirurgia trova indicazione nel trattamento dei versamenti chilosì, per la rimozione di masse pseudotumorali nella KLA e, più raramente, consiste in procedure ortopediche personalizzate.

Il trattamento chirurgico del chilotorace prevede diverse possibilità: posizionamento di drenaggio toracico, pleurocentesi, pleurodesi e pleurectomia, legatura o embolizzazione del dotto toracico, shunt pleuro-peritoneale con valvola di Denver.

La pleurodesi può essere realizzata anche con procedura di scleroterapia (talco, doxiciclina, tetraciclina).

Quando non sussistono indicazioni chirurgiche e vi è evidenza di progressione della malattia nonostante le terapie farmacologiche, resta la possibilità della radioterapia, che in diversi casi ha consentito di controllare il dolore e di arrestare la diffusione dell'osteolisi; va tuttavia tenuto ben presente il rischio di arresto della crescita ossea e l'insorgenza di patologie tumorali maligne.

Nessuna delle procedure terapeutiche utilizzate è risolutiva, l'obiettivo è quello di stabilizzare la malattia ed evitarne la progressione, ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita. La presa in carico di questi pazienti è rigorosamente multidisciplinare e deve avvenire presso un Centro qualificato.

E' assolutamente evidente il bisogno di nuove terapie.

Circa il recente utilizzo della terapia con rapamicina, in uno studio multicentrico sistematico retrospettivo, la risposta alla terapia è stata valutata in termini di immagini radiologiche, qualità della vita e stato clinico. (78)

Lo studio comprende 18 pazienti in età pediatrica e giovani adulti (13 con GLA e 5 con GSD).

In 15 casi (83%) vi è stato un miglioramento in uno o più dei 3 aspetti analizzati (miglioramento radiologico 28%, miglioramento clinico 83%, miglioramento qualità della vita 78%); in nessun caso vi è stato peggioramento durante la terapia.

L'articolo dimostra che la terapia orale con rapamicina è ben tollerata ed è efficace nel migliorare sintomi e qualità di vita, sebbene l'evidenza di miglioramento radiologico sia modesta.

Gli eventi avversi sono stati: inibizione midollare, mucositi stomatiti, ipertrigliceridemia.

Il dosaggio terapeutico suggerito è 0,8 mg/m² due volte al giorno, con aggiustamenti mirati a mantenere livelli ematici di 10-15 ng/mL. Sebbene il farmaco sembri ben tollerato, non sono noti gli effetti collaterali a lungo termine, la dose ottimale resta controversa e non è ancora chiara la durata della terapia.

L'inibizione cronica della via mTOR può essere causa di intolleranza al glucosio e resistenza all'insulina, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, e quindi rischio di eventi cardiovascolari. Altre problematiche potenziali, che necessitano di essere chiarite, riguardano fertilità, immunosoppressione con insorgenza di neoplasie maligne, crescita e sviluppo somatico.

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito numero 17, sono stati analizzati sette articoli scientifici: un trial multicentrico prospettico a braccio singolo (53), due serie di casi (46, 75), una revisione sistematica (81), due revisioni narrative (78, 80), un case report (79):

Tian 2020 (46), Ozeki 2019 (53), Ozeki 2019 (75), Ricci 2019 (78), McCormick 2016 (79), Goyal 2016 (80), Croteau 2014 (81)

Dagli studi analizzati emerge che l'efficacia delle attuali terapie non è stata validata da trials clinici prospettici ed è basata su modeste serie di casi e da revisioni narrative.

Tutte le terapie utilizzate non sono curative, ma palliative, con l'obiettivo di arrestare o quantomeno ritardare la progressione della malattia, ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita. Gli studi analizzati

evidenziano come le Malformazioni Linfatiche Complesse siano gravate da progressività e da complicanze acute, ed abbiano carattere invalidante e talvolta anche prognosi infausta. Non esistono oggi terapie efficaci per queste patologie.

Oltre alla mancanza di studi adeguati e di protocolli uniformi e condivisi, è necessario ed imperativo promuovere la ricerca nel campo delle Malformazioni Linfatiche Complesse.

RACCOMANDAZIONI

La terapia delle Malformazioni Linfatiche Complesse è sempre di tipo multimodale, e può essere realizzata e monitorata solo presso strutture multidisciplinari specifiche, ed impostata su protocolli operativi personalizzati, definiti di volta in volta attraverso discussione congiunta dei singoli casi.

Considerati la difficoltà di trattamento ed i modesti risultati della terapia, si raccomanda una stretta collaborazione tra le varie strutture, sia nazionali sia estere. (*Raccomandazione per la ricerca*)

BIBLIOGRAFIA

1. Lerat J, Bisdorff-Bresson A, Borsic M et al. Guidelines (short version) of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL) on cervical lymphatic malformation in adults and children: Diagnosis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* . 2019 Apr;136(2):109-112
2. Waner M, Teresa MO. Multidisciplinary Approach to the Management of Lymphatic Malformations of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018. PMID: 29217060 Review
3. Jeremy J Heit , Huy M Do , Charles J Prestigiacomo et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. *J Neurointerv Surg*. 2017 Jun;9(6):611-617
4. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* . 2020 Jan;8(1):154-164
5. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM Lymphatic malformations: diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg* 2014 Aug;23(4):178-85.
6. Lee BB, Laredo J, Neville RF et al. . Epidemiology of Vascular Malformations. In: Mattassi R., Loose D., Vaghi M. (eds) *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Second edition (2015)Springer-Verlag Italia, 2009-2015
7. North PE, Sander T. *Vascular Tumors and Developmental Malformations- Pathogenic Mechanisms and Molecular Diagnosis* -Springer New York Heidelberg Dordrecht London © Springer Science+Business Media New York 2016
8. Stockman DL. *Diagnostic Pathology Vascular-* Elsevier Press 2016
9. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D et al. Head and neck vascular anomalies. A multidisciplinary approach and diagnostic criteria. *Pathologica* 2017 Mar;109(1):47-5
10. Mc Cuaig CC.- Update on classification and diagnosis of vascular malformations - *Curr Opin Pediatr*. 2017 Aug;29(4):448-454
11. Ma J, Biao R, Lou F, et al. Diagnosis and surgical treatment of cervical macrocystic lymphatic malformations in infants. *Exp Ther Med*. 2017 Aug; 14(2): 1293–1298
12. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Lymphatic malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *J Craniofac Surg* . 2012 Jan;23(1):149-52
13. Francavilla ML, Candace LW, Oliveri B et al. Intraabdominal Lymphatic Malformations: Pearls and Pitfalls of Diagnosis and Differential Diagnoses in Pediatric Patients. *AJR Am J Roentgenol* . 2017 Mar;208(3):637-649
14. Schindel DT, Twickler D, Frost N. Prognostic significance of an antenatal magnetic resonance imaging staging system on airway outcomes of fetal craniofacial venolymphatic malformations. *J Surg Res*. 2017 Sep;217:187-190
15. Oliver ER, Coleman BG, DeBari SE et al. Fetal Lymphatic Malformations: More Variable Than We Think? *J Ultrasound Med*. 2017 May;36(5):1051-1058
16. Yen-Ni Chen, Chih-Ping Chen, Chen-Ju Lin et al. Prenatal Ultrasound Evaluation and Outcome of Pregnancy with Fetal Cystic Hygromas and Lymphangiomas. *J Med Ultrasound*. 2017 Jan-Mar;25(1):12-15.
17. Peranteau WH, Iyoob SD, Boelig MM et al. Prenatal growth characteristics of lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*. 2017 Jan;52(1):65-68
18. Laje P, Tharakan SJ, Hedrick HL. Immediate operative management of the fetus with airway anomalies resulting from congenital malformations. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016. PMID: 27132111 Review
19. Eliasson JJ, Weiss I, Høgevoid HE et al. An 8-year population description from a national treatment centre on lymphatic malformations. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017 Aug;51(4):280-285
20. White CL, Olivieri B, Restrepo R et al. Low-Flow Vascular Malformation Pitfalls: From Clinical Examination to Practical Imaging Evaluation—Part 1, Lymphatic Malformation Mimickers. *AJR Am J Roentgenol* . 2016 May;206(5):940-51
21. Raufaste TM, Ernst O, Lanchou M et al. Imaging features, complications and differential diagnoses of abdominal cystic lymphangiomas. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s00261-020-02525-3
22. Shamshirsaz AA, Stewart KA, Erfani H et al. Cervical lymphatic malformations: Prenatal characteristics and ex utero intrapartum treatment. *Prenat Diagn*. 2019 Mar;39(4):287-292

23. Jiao-Ling L, Hai-Ying W, Wei Z et al. Treatment and prognosis of fetal lymphangioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2018 Dec;231:274-279
24. Li JL, Hai-Ying W, Liu JR et al. Fetal Lymphangioma: Prenatal diagnosis on ultrasound, treatment, and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018. PMID: 30343933 Review.
25. Ankur Bhatnagar, Vijai Datta Upadhyaya, Basant Kumar et al. Aqueous intralesional bleomycin sclerotherapy in lymphatic malformation: Our experience with children and adult. *Natl J Maxillofac Surg*. 2017 Jul-Dec; 8(2): 130-135
26. S, Fujino A, Morikawa Y et al. Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today* 2019 May;49(5):410-419
27. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y et al. Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan. *Surg Today* 2018 Jul;48(7):716-725.
28. Saccone G, Di Meglio Lavinia, Di Meglio Letizia et al. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal chest wall cystic lymphangioma: An Italian case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2019 May;236:139-142
29. Bonilla-Velez J, Brendan PM, Cleves MA et al. Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Jul;134:110013.
30. Lei Jin, Jiarui Chen, Xiaoyan Li et al. Surgical Excision With Bleomycin Irrigation: A Better Primary Treatment Choice for Pediatric Submandibular Lymphatic Malformations. *J Oral Maxillofac Surg* . 2017 Feb;75(2):437.e1-437.e7
31. HeiT JJ, Do HM, Prestigiaco CJ, et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. *J Neurointerv Surg* . 2017 Jun;9(6):611-617
32. Tu JH, Do HM, Patel V et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population. *J NeuroIntervent Surg* 2017;9:1022–1025
33. Ying Wang , Weiqing Tang , Xiaoyan Li . Safety and efficacy of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malformations of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* . 2020 Jan;128:109724
34. Cho BC, Kim JB, Lee JW et al. Cervicofacial Lymphatic Malformations: A Retrospective Review of 40 Cases. *Arch Plast Surg*. 2016 Jan; 43(1): 10–18
35. De Maria L, De Sanctis P, Tollefson M et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the orbital and periocular regions: Systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* . Jan-Feb 2020;65(1):41-47
36. Chaudry G, Guevara JC, Rialon KL et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol* . 2014 Dec;37(6):1476-81
37. Horbach SE, Rigger IM, Sillevs Smitt JH et al. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg* . 2016 Jan;137(1):244-56
38. Thomas DM, Wieck MM, Grant CN et al. Doxycycline Sclerotherapy Is Superior in the Treatment of Pediatric Lymphatic Malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2016 Dec;27(12):1846-1856
39. Stacey C Lam , Hunter K L Yuen . Medical and sclerosing agents in the treatment of orbital lymphatic malformations: what's new? *Curr Opin Ophthalmol* . 2019 Sep;30(5):380-385
40. Takashi Yamaki , Yumiko Sasaki , Yuki Hasegawa et al. Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol microfoam for lymphatic malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* . 2017 Sep;5(5):707-714
41. Horbach SR , Lokhorst MM, Saeed P et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* . 2016 Mar;69(3):295-304
42. Acord M, Srinivasan AS, Cahill AM. Percutaneous Treatment of Lymphatic Malformations. *Tech Vasc Interv Radiol* . 2016 Dec;19(4):305-311.
43. Hai Wei Wu , Xuan Wang, Jia Wei Zheng et al. Treatment of deep-seated facial microcystic lymphatic malformations. *Medicine (Baltimore)* . 2016 Sep;95(37):e4790
44. Kim SV, Kavanagh K, Orbach DB, et al. Long-term outcomes of radiofrequency for intraoral microcystic lymphatic malformation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(12):1247-1250

45. Chang, Cheng-Jen, Yen-Chang Hsiao. Long Term Follow-up of Intralesional Laser Photocoagulation for Head and Neck Lymphatic Malformations Using Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet Laser. *Ann Plast Surg* . 2020 Mar;84(3):288-292
46. Tian R., Liang Y, Zhang W et al. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases. *J Pediatr Surg* . 2020 Jan 29
47. Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* . May/Jun 2020;36(3):215-22
48. Hammer J, Seront E, Duez S et al, Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:191
49. Wiegand S, Wichmann G , Dietz A . Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol* . 2018 Aug;16(4):330-339
50. Strychowsky J.E. Rahbar R , O'Hare et al. MJ.Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation . *Laryngoscope* 128:269–276, 2018
51. Freixo C, Ferreira V, Martins J et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020. PMID: 31676179
52. Triana P, Miguel M , Díaz M et al. Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations. *Lymphat Res Biol*. 2019 Oct;17(5):504-511
53. Ozeki M, Asada R, Saito AM et al. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther* . 2019 Jan 14;10:84-91
54. Maruani A, Boccara O, Bessis D et al. Treatment of voluminous and complicated superficial slow-flow vascular malformations with sirolimus (PERFORMUS): protocol for a multicenter phase 2 trial with a randomized observational-phase design. *Trials* 2018 Jun 27;19(1):340
55. Dodds, M, Tollefson M, Castelo-Soccio L et al. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatr Dermatol* . 2020 Mar;37(2):272-277
56. Leducq S, Caille A, Barbarot S et al. Topical Sirolimus 0.1% for Treating Cutaneous Microcystic Lymphatic Malformations in Children and Adults (TOPICAL): Protocol for a Multicenter Phase 2, Within-Person, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Trial . *Trials* 2019 Dec 17;20(1):739. doi: 10.1186
57. An-Wei Chen, Tao Wang, Ying-Ying Huang et al. Multistage Sclerotherapy for Extensive Lymphatic Malformations With Airway Involvement in Infant: A Protocol to Prevent Tracheotomy. *J Oral Maxillofac Surg* . 2017 Sep;75(9):1882-1890
58. So-Hyun Nam , Kyoung-Ah Kwon. Treatment of giant cervico-mediastinal lymphatic malformations: a case series. *J Med Case Rep* . 2018 Jun 15;12(1):167
59. Ghaffarpour N, Burgos CM, Wester T . Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion. *J Pediatr Surg* . 2018 Sep;53(9):1820-1824
60. Amodeo I, Colnaghi M, Raffaelli G et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)* . 2017 Dec;96(51):e8871
61. Patel SR , Rosenberg JB, Barmettler A. Interventions for orbital lymphangiomas. *Cochrane Database Syst Rev* . 2019 May 15;5(5):CD013000
62. Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* . May/Jun 2020;36(3):215-221
63. Woo YJ, Kim CY, Sgrignoli B et al. Orbital Lymphangioma: Characteristics and Treatment Outcomes of 12 Cases. *Korean J Ophthalmol* . 2017 Jun;31(3):194-201
64. Russin JJ, Rangel-Castilla L, M Yashar S Kalani et al. Surgical management, outcomes, and recurrence rate of orbital lymphangiomas. *J Clin Neurosci* . 2015 May;22(5):877-82
65. Colletti G, Biglioli F, Poli T et al. Vascular malformations of the orbit (lymphatic, venous, arteriovenous): Diagnosis, management and results. *J Craniomaxillofac Surg* . 2019 May;47(5):726-740
66. Abdelaziz O, Hassan F, Elessawy K et al. Image-Guided Percutaneous Bleomycin and Bevacizumab Sclerotherapy of Orbital Lymphatic Malformations in Children. *Cardiovasc Intervent Radiol* . 2019 Mar;42(3):433-440

67. Barnacle AM, Theodorou M, Maling SJ et al. Sclerotherapy treatment of orbital lymphatic malformations: a large single-centre experience. *Br J Ophthalmol* 2016;100:204–208.
68. Nirav D Raichura, Md Shahid Alam, Veena Olma Noronha et al. A prospective study of the role of intralesional bleomycin in orbital lymphangioma. *J AAPOS* . 2017 Apr;21(2):146-151
69. Hanif AM, Saunders JA, Hawkins CM et al. Use of percutaneous bleomycin sclerotherapy for orbital lymphatic malformations. *Orbit*. 2019 Feb;38(1):30-36
70. Li Q, Ji D, Tu KS et al. Clinical Analysis of Intraperitoneal Lymphangioma. *Chin Med J* 2015; 128:3043-9.
71. Gunadi, Kashogi G, Prasetya D et al. Pediatric patients with mesenteric cystic lymphangioma: A case series. *Int J Surg Case Rep*. 2019;64:89-93
72. Madsen HJ, Annam A, Harned R et al. Symptom Resolution and Volumetric Reduction of Abdominal Lymphatic Malformations With Sclerotherapy. *J Surg Res* . 2019 Jan;233:256-261
73. Campisi C, Ryan M, , Campisi CS et al , Thoracic Duct Dysplasias and Chylous Reflux. In: Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi Editors:Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment. Second Edition (2015) Part IV - Chapter 52: 463-473. Springer-Verlag Italia 2009-2015
74. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer* 2016 May;63(5):832-8
75. Ozeki M, Fukao T. Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham–Stout Disease: Overview and Recent Insights. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019 Jun 1; 8(6): 230–245
76. Ludwig KF, Slone T, Cederberg KB et al. A New Case and Review of Chylothorax in Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease. *Lymphology* 2016 Jun;49(2):73-84. *Pediatr Blood Cancer* 2016 May;63(5):832-8.
77. Ozeki M, Asada R, Saito AM et al. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther*. 2019 Jun; 10: 84–91.
78. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. *Pediatr Blood Cancer* 2019 May;66(5):e27614.
79. Andrew McCormick A, Rosenberg S, Tier K et al. A Case of a Central Conducting Lymphatic Anomaly Responsive to Sirolimus. *Pediatrics* January 2016, 137 (1) e20152694
80. Goyal P, Alomari A, Kozakewich HP et al. 2016 Imaging features of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Radiol* (2016) 46:1282–1290
81. Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al. Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):383-8.

7. MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI: LINFEDEMA

PRIMARIO

DEFINIZIONE e CLASSIFICAZIONE

Le Malformazioni Linfatiche Tronculari degli Arti comprendono i **Linfedemi Primari** (LP) degli arti superiori (di riscontro più raro) e degli arti inferiori (nella maggioranza dei casi), talora localizzati anche (o esclusivamente) ai genitali esterni, che si sviluppano negli stadi finali della 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 linfoangiodisplasie (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 allora quelli precoci distinguibili in sporadici o ereditari (a trasmissione eredo-familiare). Recentemente sono state individuate alcune mutazioni geniche responsabili delle forme di linfedema primario riportate nella Classificazione (1) approvata dalla "International Society for the Study of Vascular Anomalies - ISSVA" nella sua Assemblea Generale (Amsterdam, maggio 2018). (Tab. I)

Tab. 1: Classificazione ISSVA per le Anomalie Vascolari

Malformazioni Linfatiche Semplici	<i>(anomalie genetiche)</i>
Linfedema Primario	
Sindrome di Nonne-Milroy	FLT4 / VEGFR3
Linfedema primario ereditario.	VEGFC
Linfedema-distichiasi	GJC2 / Connexin 4
Ipotricosi-linfedema-telangiectasie	FOXC2
Linfedema primario con mielodisplasia	SOX18
Anomalia primaria linfatica generalizzata (syndrome di Hennekam linfedema linfangectasico)	CCBE1
Microcefalia con o senza corioretinopatia, linfedema, o sindrome da ritardo mentale	KIF11
Linfedema con atresia coanale	PTPN14

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

QUADRI CLINICI E STADIAZIONE

Il linfedema primitivo si associa a una distensione cronica degli arti, secondaria all'accumulo della linfa negli spazi interstiziali, in particolare nei tessuti sottocutanei. È correlato a una malformazione sistemica o parziale dell'apparato linfatico.

La malattia interessa prevalentemente il sesso femminile e colpisce di solito uno o entrambi gli arti inferiori (80%) e, meno frequentemente, un arto superiore, il viso o i genitali esterni. L'esordio è in genere distale (a livello delle dita dei piedi). Il segno di Stemmer (difficoltà ad afferrare una plica cutanea sulla parte dorsale del secondo dito dei piedi) è fortemente evocativo di tale patologia. La malattia evolve con un aumento della fibrosi e dei tessuti adiposi, mentre diminuisce la componente liquida (linfa). Possono essere presenti ipercheratosi e papillomatosi. La principale complicazione è l'erisipela sulla cute delle dita dei piedi, o negli altri segmenti dell'arto/degli arti interessato/i, o dei genitali esterni.

La stadiazione più moderna risponde a criteri clinici e strumentali (linfoscintigrafia), cui vanno aggiunti i criteri immuno-istopatologici ed i gradi di disabilità conseguente al peggioramento del quadro clinico.

Tale stadiazione fa riferimento a quella ufficiale del Consensus Document della International Society of Lymphology (ISL), più recentemente e parzialmente modificata, con la distinzione in: Linfedema Latente (Stadio IA); Iniziale (Stadio IB); Ingravescente (Stadio IIA); Fibro- Lipo-Linfedema (Stadio IIB, con arto “a colonna”); Elefantiasi (Stadio IIIA); Elefantiasi Estrema (Stadio IIIB).

➤ **STADIO I**

IA - Linfedema “latente”: assenza di segni clinici di edema, ma in presenza di una capacità di trasporto linfatico alterata (dimostrabile dalla linfoscintigrafia) e con iniziali alterazioni immunostochimiche dei linfonodi, dei linfatici e della matrice interstiziale

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

➤ **STADIO II**

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

IIB - Fibro-lipo-linfedema (arto a “colonna”): assenza di trasporto linfatico, con alterazioni cutanee su base linfostatica e progressiva disabilità

➤ **STADIO III**

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

IIIB - Elefantiasi estrema: con disabilità totalmente invalidante

EPIDEMIOLOGIA

Il linfedema primitivo può essere congenito (meno del 10% dei casi), a esordio precoce (prima dei 35 anni, 65-80% dei casi) o a esordio tardivo (dopo i 35 anni, 10% dei casi).

La prevalenza del linfedema primario è stimata In Europa in 1/10.000 abitanti prima dei 20 anni. (2)

EZIOLOGIA

L'eziologia del linfedema primario non è nota, ma si associa a displasia/aplasia/ipoplasia delle vie linfatiche. In circa il 25% dei casi possono essere identificati fattori scatenanti: distorsione della caviglia, gravidanza, sforzo eccessivo, puntura d'insetto, ecc. In meno del 3% dei casi tale patologia è familiare, come la sindrome di Milroy (linfedema congenito a trasmissione autosomica dominante) o la sindrome di Meige (a esordio precoce a trasmissione autosomica recessiva). Sono state identificate in questi casi mutazioni nel gene VEGFR3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3) in alcune famiglie affette dalla sindrome di Milroy. In casi molto rari, il linfedema si associa a altre anomalie cliniche (distichiasi, ptosi) o può fare parte di una sindrome complessa: sindrome di Turner, sindrome di Klinefelter, sindrome di Noonan (malformazioni congenite multiple simile alla sindrome di Klinefelter, ma con un cariotipo normale e con la stessa incidenza uomo - donna), Yellow-nails syndrome (linfedema in paziente con le unghie gialle e bronchiectasie), linfangectasie intestinali, linfoangiomasiosi, adenopatie, ecc.

Nel linfedema primario sono stati identificati almeno un gene aberrante per tutte le forme note (vedi classificazione ISSVA).

DIAGNOSI

QUESITO 1

Vi sono segni clinici che distinguono i linfedemi primari dagli altri tipi di edemi?

I linfedemi primari rappresentano una forma cronica di linfedema, ad insorgenza variabile nell'età evolutive, generalmente poco esposti ad eventi flogistici, che interessano prevalentemente gli arti inferiori o superiori, mono- o bilateralmente, talora con estensione ai genitali. (1,2,3,4,5)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 1 sono stati individuati una linea-guida (1), 3 revisioni narrative (2, 3, 4) e una serie di casi (5): *Wassef 2015 (1)*, *Suami 2018 (2)*, *Greene 2018 (3)*, *Jones 2017 (4)*, *Fotiou 2015(5)*.

Gli studi analizzati che riportano le caratteristiche cliniche dei linfedemi primari espongono, nel loro complesso, in modo esauriente e didattico la semeiotica dei linfedemi primari. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite studi non analitici ed è risultata discreta.

RACCOMANDAZIONE

Per la diagnosi clinica di linfedema primario è indicata una approfondita anamnesi di esclusione di ulteriori cause di linfedema, in aggiunta al reperto clinico di edema rizomelico di un distretto (generalmente arto inferiore o superiore), non doloroso alla compressione nei primi stadi, con presenza di fovea alla compressione digitale.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4)

QUESITO 2

Qual è l'indagine di prima scelta per la diagnosi di linfedema primario?

Una diagnosi accurata del linfedema è essenziale per una terapia appropriata. Nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi di linfedema può essere prontamente determinata dall'anamnesi clinica e dall'esame obiettivo. In altri pazienti condizioni confondenti come obesità patologica, insufficienza venosa, traumi occulti e infezioni ripetute possono complicare il quadro clinico. Inoltre, nel considerare la base del linfedema unilaterale degli arti, specialmente negli adulti, è necessario considerare un tumore viscerale occulto che ostruisce o invade i linfatici più prossimali. Per questi motivi è indispensabile un'accurata valutazione medica prima di intraprendere il trattamento del linfedema. Anche condizioni di comorbidità come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione e malattie cerebrovascolari (incluso l'ictus) possono influenzare l'approccio terapeutico intrapreso. (6,7,8,9,10)

L'Eco-Color-Doppler è quindi importante, quale esame di primo livello, 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 Artero-Venose).

(11)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 2 sono stati individuati una revisione sistematica della letteratura (6), tre revisioni narrative (7, 8, 9) e due studi osservazionali (10, 11): *Forte 2019 (6)*, *O'Donnell 2017 (7)*, *Kayiran 2017 (8)*, *Grada 2017 (9)*, *Jayaraj 2019 (10)*, *Chung 2018 (11)*.

Dagli studi analizzati emerge la concordanza che l'eco-color-Doppler risulta essere un esame ad alta sensibilità e specificità, di prima scelta per confermare o escludere patologie vascolari arteriose e venose concomitanti alle manifestazioni cliniche del linfedema primario. Si tratta di un esame vascolare diffuso, non-invasivo, a basso costo, inserito come prima tappa nella diagnostica strumentale dei protocolli diagnostico-terapeutici dei linfedemi. Gli studi analizzati risultano rilevanti per la popolazione target.

RACCOMANDAZIONE

L'Eco-color-doppler non è un esame specifico per lo studio del linfedema primario, ma è indicato come esame di primo livello per la diagnosi differenziale. Va prescritto dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema.

(Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza: 2++)

QUESITO 3

Quali sono le indagini più idonee per la conferma diagnostica dei linfedemi primari?

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, oltre che sull'anamnesi e l'esame obiettivo, anche sulle indagini strumentali di I livello, rappresentate dall'Eco-Color-Doppler e dalla Linfoscintigrafia, cui oggi si affiancano altre indagini, fra cui la Linfangio-Risonanza Magnetica.

Lo strumento diagnostico della linfografia isotopica (detta anche linfoscintigrafia o linfangioscintigrafia) si è rivelato estremamente utile per rappresentare la specifica anomalia linfatica. Dove sono disponibili specialisti in medicina nucleare, la linfangioscintigrafia (LAS) ha ampiamente sostituito la tradizionale linfografia a contrasto con olio per visualizzare la rete linfatica. Sebbene la LAS non sia stata standardizzata (vari radiotraccianti e dosi di radioattività, diversi volumi di iniezione, sito di iniezione intracutanea rispetto a quello sottocutaneo, iniezione epi o subfasciale, una o più iniezioni, diversi protocolli di attività fisica passiva e attiva, tempi di imaging variabili, statica e / o tecniche dinamiche), le immagini, che possono essere facilmente ripetute, offrono una notevole comprensione della funzione linfatica (dis). (12,13)

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. (14,15)

La LAS fornisce sia immagini di linfatici e linfonodi, sia dati semiquantitativi sul trasporto radiotracciante (linfa) e non richiede iniezioni cutanee di colorante blu (come utilizzato ad esempio nella visualizzazione del nodo sentinella ascellare o inguinale, ad esempio linfoadenoscintigrafia). L'iniezione di colorante è infatti occasionalmente complicata da una reazione allergica cutanea o da una grave anafilassi. Inoltre, l'interpretazione clinica della funzione linfatica dopo la sola iniezione di colorante vitale ("il test del blu") è spesso fuorviante. (16,17)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 3 sono state individuati una revisione sistematica della letteratura (12) e cinque studi di coorte (13, 14, 15, 16, 17): *Forte 2019 (12)*, *Weiss 2015 (13)*, *Kim 2019 (14)*, *Toyserkani 2019 (15)*, *Campisi 2019 (16)*, *Villa 2019 (17)*.

Negli studi analizzati gli esperti concordano nell'esecuzione di una linfoscintigrafia quale esame strumentale idoneo, per sensibilità e specificità, nella identificazione e caratterizzazione della patologia linfatica nei linfedemi primitivi degli arti e dei genitali. La linfoscintigrafia risulta un esame poco invasivo, ma a rischio di indurre reazioni allergiche e sconsigliato in età pediatrica, onde evitare la necessità di anestesia o sedazione del bambino. Il numero degli studi recenti è limitato, ma l'appropriatezza di questa indagine è condivisa e consolidata quale indagine specifica preminente per la diagnosi di linfedema primario nella popolazione target, con prevalenza dei benefici rispetto ai possibili danni. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e studi di coorte, è risultata accettabile. L'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias, per cui la raccomandazione formulabile è di grado forte.

RACCOMANDAZIONE

La linfoscintigrafia è indicata come esame specifico di primo livello per lo studio del linfedema primario, che va prescritta dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema. (Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza: 2++)

QUESITO 4

Quali altri esami vengono utilizzati per la corretta interpretazione dei linfedemi primari?

La Linfangio-RM risulta oggi soprattutto utile nella definizione dei quadri di reflusso gravitazionale chilolinfatico su base malformativa. (18)

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

La Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina (Indocyanine Green-ICG Test) rappresenta il superamento della tradizionale Linfangioscopia o Test Linfocromico al Blue Patent Violet (BPV), e consente la mappatura della rete linfatica superficiale sottocutanea. (19)

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) (20) per la definizione diagnostica dei linfedemi (o chilolinfedemi) primari, conseguenti al reflusso gravitazionale linfatico (o chilo) su base malformativa.

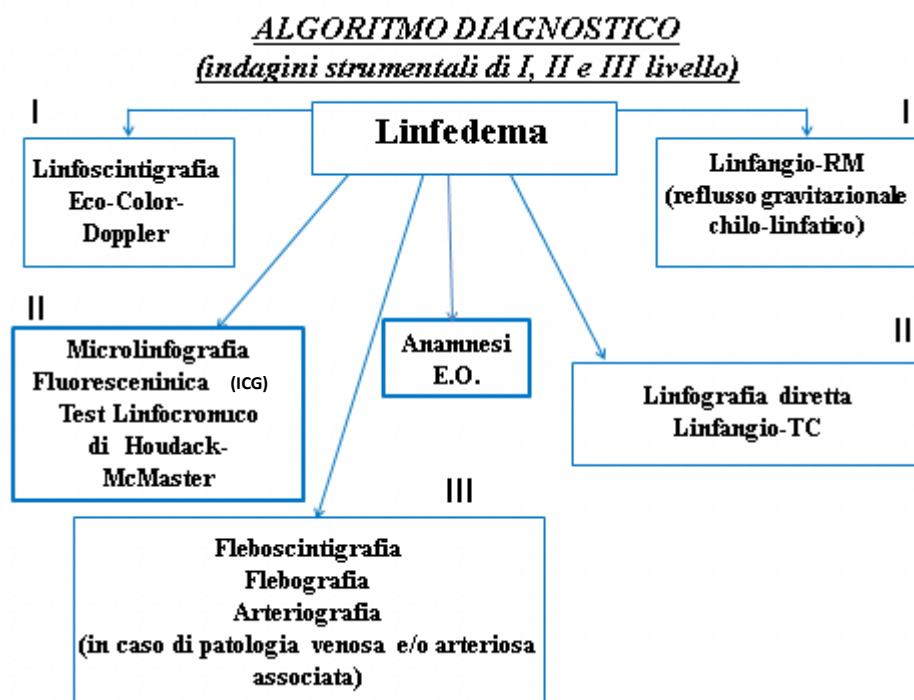
Infine, per le indagini strumentali di III livello, soprattutto considerando le possibili combinazioni malformative venose ed arteriose con quelle linfatiche, possono avere una elettiva indicazione la Fleboscintigrafia, la Flebografia e l'Arteriografia.

I Test Genetici si sono rivelati sempre più diffusi e praticabili per definire un numero limitato di sindromi ereditarie peculiari con mutazioni geniche specifiche (21,22,23) come la linfedema-distichiasi (FOXC2), alcune forme di malattia di Milroy (VEGFR-3) e l'ipotricosilinfedema teleangectasico (SOX18).

Il prossimo futuro promette che tali test, combinati con attente descrizioni fenotipiche, diventeranno routine per classificare le sindromi linfangiodisplastiche familiari e altre malattie congenite / dismorfogeniche caratterizzate da linfedema, linfangiectasia e linfangiomatosi. Inoltre, ci sono molte altre sindromi cliniche con linfedema associato: anche per queste potrebbero riscontrarsi in futuro geni identificativi.

La diagnosi può essere poi completata anche da altri studi di imaging (Angio-CT o Angio-RM) per una più accurata diagnosi differenziale con altre cause di edema degli arti (di origine cardiaca o renale o da ipoprotidemia), con il lipedema (accumulo di tessuto adiposo a partire dalle anche fino alle caviglie in alcuni soggetti obesi) e con cause locali (edema venoso).

Fig. 1



INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 4 sono stati individuati tre studi di coorte (18, 19, 20) e tre review (21, 22, 23): Liu 2014 (18), Hayashi 2015 (19), Yoo.2017 (20), Paolacci 2019 (21), Michellini 2018 (22), Hartiala 2018 (23).

Nonostante non siano numerosi gli studi per valutare l'evidenza scientifica del ruolo delle metodiche di secondo e terzo livello, l'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti, ma presenza di potenziali bias.

RACCOMANDAZIONI

1. Per la stadiazione strumentale dei linfedemi primari sono anche indicate metodiche di imaging (Linfangio-RM, Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina, Linfografia diretta o convenzionale) che prevedono una richiesta specialistica e la cui specificità è legata ad una corretta tecnica di indagine ed all'esperienza degli operatori. *(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-)*

2. L'uso dei Test Genetici è indicato nelle forme sindromiche e familiari e per implementazione della ricerca. (Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+)

TRATTAMENTO

QUESITO 5

Quali sono i trattamenti da includere nella terapia conservativa per linfedema primario?

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

TAB. II – Terapia dei Linfedemi

<u>TERAPIA DEI LINFEDIEMI</u>	
Trattamento Non-Chirurgico:	
A) Terapia Fisica Combinata Multimodale (CPT: <i>Combined Physio Therapy</i>)	B) Farmaco-Fito-Terapia
• <i>Skin care</i>	• Antibiotici
• Linfodrenaggio manuale e meccanico	• Antimicotici
• Bendaggi funzionali multistrato	• Dietilcarbamazina
• Esercizi isotonici – Attività fisica	• Diuretici
• <i>Life style</i>	• Benzopironi
	C) Life Style
Trattamento Chirurgico:	
I) Interventi funzionali	
• Microchirurgia Derivativa (Anastomosi Linfatico-Venose Multiple)	
• Microchirurgia Ricostruttiva (Linfatico-Veno-Linfatico-Plastica)	
II) Interventi Exeretici	
• Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione (<i>Venous and Lymph Vessel Sparing Procedure, Eco-Color-Doppler and ICG guided</i>)	
• Plastiche Riduttive	

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-proximale; con pompa peristaltico- sequenziale; con camere a pressione negativa intermittente e con massaggio corporeo meccanico non invasivo); (24,25,26)
- Bendaggi Funzionali Multistrato;Esercizi Muscolari Isotonici ed appropriata Attività Fisica (Bio-Circuit remedial exercises);
- “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). (27,28,29,30,31,32,33)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 5 sono stati individuati due revisioni sistematiche (27,30), sei review (24,26,28,31,32,33) e due studi di coorte (25,29): *Schaverien 2018 (24)*, *Suehiro 2016 (25)*, *Tran 2017(26)*, *Forte 2019 (27)*, *Rockson 2018 (28)*, *Forte 2019 (29)*, *Yamakawa 2018 (30)*, *Schaverien 2018 (31)*, *Kayiran 2017 (32)*, *Forte 2019 (33)*.

Gli studi risultano rilevanti per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias. La qualità dell’evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e studi di coorte, è risultata in entrambe i casi accettabile.

RACCOMANDAZIONI

1. La terapia fisica combinata multimodale è indicata come terapia di prima scelta nel trattamento dei linfedemi primari degli arti, essendo priva di effetti collaterali.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull’esperienza del panel)

2. La compressione pneumatica risulta indicata nelle forme di linfedema di grado lieve (stadio I) e risulta efficace solo se inserita all’interno della CDP (Combined Decongestive Physiotherapy). Essa risulta di scarsa efficacia se applicata come terapia isolata.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++)

3. La terapia farmacologica rappresenta un presidio ancillare nel trattamento dei linfedemi, da prescrivere per periodi limitati, sotto osservazione medica.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza: 1+)

QUESITO 6

Quali sono le indicazioni ai trattamenti chirurgici per linfedema primario?

Il **Trattamento Chirurgico** comprende **Interventi Funzionali** ed **Interventi Exeretici o Riduttivi**. (33)

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 associati a marcata patologia venosa, con ipertensione venosa superficiale e profonda. 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, soprattutto, sperimentale. (34,35,36,37)

Gli **Interventi Exeretici o Riduttivi** prevedono 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 conservativo o di chirurgia funzionale. I risultati più soddisfacenti si possono ottenere con l'applicazione di una metodica simile alla Liposuzione, per tumescenza, guidata con il mappaggio Eco-Color-Doppler dei tronchi venosi principali superficiali e con il mappaggio della rete linfatica superficiale, ottenuto con la Microlinfografia Fluoresceinica al Verde Indocianina, realizzando così una procedura "**Vein and Lymph Vessel Sparing**", capace di prevenire lesioni alle vie collettrici linfatiche, soprattutto decorrenti a ridosso dei tronchi venosi. Tale metodica viene definita Fibro-Lipo-Linfo-Aspirazione (FLLA). (38,39,40)

Il trattamento chirurgico, comunque, viene indicato 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. (41,42,43)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 6 sono stati individuati quattro revisioni sistematiche (33, 34, 35, 38), due review (36, 37) e cinque studi di coorte (39, 40, 41, 42, 43): *Forte 2019 (33)*, *Carl 2017 (34)*, *Ciudad 2019 (35)*, *Schaverien 2019 (36)*, *Gallagher 2018 (37)*, *Forte 2019 (38)*, *Stewart 2016 (39)*, *Boyages 2015 (40)*, *Chang 2016 (41)*, *Campisi 2017 (42)*, *Campisi 2016 (43)*.

Dagli studi emerge che i trattamenti chirurgici per i linfedemi primari possiedono indicazioni selettive e che l'esperienza della equipe specialistica svolge un ruolo essenziale ai fini delle indicazioni terapeutiche, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa la efficacia a lungo termine delle terapie chirurgiche. La qualità dell'evidenza, ricercata attraverso le Checklist per revisioni sistematiche e per studi di coorte, è risultata buona.

RACCOMANDAZIONI

1. Le procedure chirurgiche resettive non hanno finora ricevuto conferma di risultati efficaci nel tempo e non sono prive di complicazioni, potendo essere indicate selettivamente in centri specializzati.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++)

2. Le procedure di liposuzione possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari, soprattutto, ai primi stadi.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++)

3. Le procedure di derivazione microchirurgica necessitano di indicazioni selettive e possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari. Vanno proposte selettivamente in centri specializzati e nel contesto di trattamenti integrati.

(Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+)

QUESITO 7

Quali sono i mezzi più efficaci per il mantenimento dei risultati ottenuti dalle terapie conservative e/o chirurgiche per linfedema primario?

La terapia elasto-compressiva con bendaggi o tutori elastici (44) è indicata soprattutto nel mantenimento dei risultati delle terapie per i linfedemi primari degli arti inferiori, al fine di migliorare la sintomatologia correlata alla stasi linfatica periferica.

L'uso di tutori ortopedici risulta utile per migliorare la funzionalità e la qualità di vita nelle forme associate ad anomalie scheletriche.

I trattamenti fisioterapici (45) possono essere di ausilio in casi selezionati. Il linfodrenaggio manuale e meccanico trovano indicazione nelle condizioni di intolleranza alla elasto-compressione. (46,47)

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al quesito 7 sono stati individuate una consensus (44), una review (45) e due parere di esperti (46, 47): *Rabe 2018 (44)*, *Borman 2018 (45)*, *Campisi 2015 (46)*, *Campisi 2015 (47)*.

Dagli studi analizzati emerge che l'efficacia delle attuali terapie non è stata validata da trials clinici prospettici ed è basata su consensus, revisioni narrative e serie di casi. Le terapie contenitive mediante tutori elastici non sono curative ma raccomandabili, seppure palliative, con l'obiettivo di arrestare o quantomeno ritardare la progressione della malattia, ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita. Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target, le conclusioni sono coerenti ma sussiste il rischio potenziale di bias, soprattutto in considerazione delle casistiche limitate.

RACCOMANDAZIONI

L'uso di tutori elastici agli arti nel corso delle attività quotidiane risulta importante per il mantenimento dei risultati della terapia dei linfedemi nel lungo periodo.

(Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel)

BIBLIOGRAFIA

1. Wassef M, Blei F, Alomari A. et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e203-14. doi: 10.1542/peds.2014-3673
2. Jones GE and Mansour S. An approach to familial lymphoedema. *Clinical Medicine* 2017 Vol 17, No 6: 552–7
3. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:5–11 . DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1635118](https://doi.org/10.1055/s-0038-1635118). ISSN 1535-2188.
4. Greene AK, Goss JA. Diagnosis and Staging of Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:12–16. DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1635117](https://doi.org/10.1055/s-0038-1635117). ISSN 1535-2188
5. Fotiou E, Martin-Almedina S, Simpson MA et al. Novel mutations in PIEZO1 cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis. *Nat Commun* 2015;6:8085.
6. Forte A J, Huayllani MT, Boczar D et al. (September 05, 2019) Ultrasound Elastography Use in Lower Extremity Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *Cureus* 11(9): e5578. DOI 10.7759/cureus.5578
7. O'Donnell T Jr, Rasmussen JC and Sevick-Muraca EM. New Diagnostic Modalities in the Evaluation of Lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 March; 5(2): 261–273. doi:10.1016/j.jvsv.2016.10.083.
8. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran : Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg* 2017; 33: 51-57 DOI: 10.5152/turkjsurg.2017.3870
9. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: diagnostic workup and management. *J Am Acad Dermatol*. 2017, 77:995-1006. 10.1016/j.jaad.2017.03.021
10. Jayaraj A, Raju S, May C et al. The diagnostic unreliability of classic physical signs of lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019, 10.1016/j.jvsv.2019.04.013
11. Chung SH, Kim KG. Design of lymphedema ultrasound phantom with 3D-printed patient- specific subcutaneous anatomy: a-mode analysis approach for early diagnosis. *Phys Med*. 2018, 55:73-81. 10.1016/j.ejmp.2018.10.019
12. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT et al. (December 12, 2019) Lymphoscintigraphy for Evaluation of Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 11(12): e6363. DOI 10.7759/cureus.6363
13. Weiss M, Baumeister RG, Frick A et al. Lymphedema of the upper limb: evaluation of the functional outcome by dynamic imaging of lymph kinetics after autologous lymph vessel transplantation. *Clin Nucl Med*. 2015, 40:117-123. 10.1097/rlu.0000000000000579
14. Kim YH, Hwang JH, Bae JH et al. Predictive value of lymphoscintigraphy in patients with breast cancer-related lymphedema undergoing complex decongestive therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019, 173:735-741. 10.1007/s10549-018-5041-211
15. Toyserkani NM, Jensen CH, Tabatabaeifar S et al. Adipose-derived regenerative cells and fat grafting for treating breast cancer-related lymphedema: lymphoscintigraphic evaluation with 1 year of follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019, 72:71-77. 10.1016/j.bjps.2018.09.007
16. Campisi CC, Ryan M, Villa G et al. Rationale for the study of deep subfascial lymphatic vessels during lymphoscintigraphy for the diagnosis of peripheral lymphedema. *Clin Nucl Med* 2019, 44:91-98. Link: <https://bit.ly/3gq5pwC>
17. Villa G, Campisi CC, Ryan M et al. Procedural recommendations for lymphoscintigraphy in the diagnosis of peripheral lymphedema: the Genoa Protocol. *Nucl Med and Mol Imag* 2019, 53:47-56. Link: <https://bit.ly/2XALvGz>
18. Liu N, Zhang Y. Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Jul 15.
19. Hayashi N, Yamamoto T, Hayashi A et al. Correlation between indocyanine green (ICG) patterns and real-time elastography images in lower extremity lymphedema patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* .2015, 68:1592-1599. 10.1016/j.bjps.2015.06.027
20. Yoo JS, Chung SH, Lim MC et al. Computed tomography- based quantitative assessment of lower extremity lymphedema following treatment for gynecologic cancer. *J Gynecol Oncol*. 2017, 28:18. 10.3802/jgo.2017.28.e18

21. Paolacci S, Zulian A, Bruson A et al. Vascular anomalies: molecular bases, genetic testing and therapeutic approaches. *Int Angiol.* 2019 Apr;38(2):157-170. doi: 10.23736/S0392-9590.19.04154-3. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30938497
22. Michelini S, Paolacci S, Manara E et al. Genetic tests in lymphatic vascular malformations and lymphedema. *J Med Genet.* 2018 Apr;55(4):222-232. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105064. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29440349
23. Hartiala P, Saarikko AM. Lymphangiogenesis and lymphangiogenic growth factors. *J Reconstr Microsurg.* 2016, 32:10-15. 10.1055/s-0035-1544179
24. Schaverien MV, Aldrich, MB. New and Emerging Treatments for Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:48–52 . DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1632403](https://doi.org/10.1055/s-0038-1632403). ISSN 1535-2188
25. Suehiro K, Kakutani H, Nakamura K et al. Immediate changes to skin and subcutaneous tissue strains following manual lymph drainage in legs with lymphedema. *Ann Vasc Dis.* 2016, 9:30-34. 10.3400/avd.oa.15-00093
26. Tran K and Argáez C. Intermittent Pneumatic Compression Devices for the Management of Lymphedema: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 May 12. Bookshelf ID: NBK487690 PMID: 29553689. ISSN: 1922-8147
27. Forte A J, Boczar D, Huayllani MT et al. (December 05, 2019) Pharmacotherapy Agents in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 11(12): e6300. DOI 10.7759/cureus.6300
28. Rockson SG, Tian W, Jiang X et al.: Pilot studies demonstrate the potential benefits of antiinflammatory therapy in human lymphedema. *JCI Insight.* 2018, 3:e123775. 10.1172/jci.insight.123775
29. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT et al. (December 01, 2019) Topical Approach to Delivering Targeted Therapies in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 11(12): e6269. DOI 10.7759/cureus.6269
30. Yamakawa M, Doh, Santosa SM et al. Potential lymphangiogenesis therapies: learning from current anti-angiogenesis therapies - A review . *Med Res Rev.* 2018 September ; 38(6): 1769–1798. doi:10.1002/med.21496.
31. Schaverien MV, Moeller JA, Cleveland SD. Nonoperative Treatment of Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:17–21 .DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1635119](https://doi.org/10.1055/s-0038-1635119). ISSN 1535-2188.
32. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K et al. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg* 2017; 33: 51-57 DOI: 10.5152/turkjsurg.2017.3870
33. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT et al. (August 16, 2019) Targeted Therapies in Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review. *Cureus* 11(8): e5397. DOI 10.7759/cureus.5397
34. Carl HM, Walia G, Bello R et al. Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2017, 33:412-425. 10.1055/s-0037-1599100
35. Ciudad P, Sabbagh MD, Agko M et al. Surgical management of lower extremity lymphedema: a comprehensive review. *Indian J Plast Surg.* 2019, 52:81-92. 10.1055/s-00391688537
36. Schaverien MV, Coroneos CJ. Surgical treatment of lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2019, 144:738-758. 10.1097/prs.0000000000005993
37. Gallagher K, Marulanda K, Gray S Surgical intervention for lymphedema. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018, 27:195-215. 10.1016/j.soc.2017.08.001
38. Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D et al. (October 15, 2019) Lipoaspiration for the Treatment of Lower Limb Lymphedema: A Comprehensive Systematic Review. *Cureus* 11(10): e5913. DOI 10.7759/cureus.5913
39. Stewart CJ, Munnoch DA. Liposuction as an effective treatment for lower extremity lymphoedema: a single surgeon's experience over nine years. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*2018, 71:239-245. 10.1016/j.bjps.2017.11.003
40. Boyages J, Kastanias K, Koelmeyer LA et al. Liposuction for advanced lymphedema: a approach for complete reduction of arm and leg swelling. *Ann Surg Oncol.* 2015, 22:12631270. 10.1245/s10434-015-4700-3
41. Chang EI, Skoracki RJ, Chang DW. Lymphovenous Anastomosis Bypass Surgery. *Semin Plast Surg* 2018;32:22–27. DOI [https://doi.org/ 10.1055/s-0038-1636510](https://doi.org/10.1055/s-0038-1636510). ISSN 1535-2188
42. Campisi CC, Ryan M, Boccardo F et al. A Single-Site Technique of Multiple Lymphatic-Venous Anastomoses for the Treatment of Peripheral Lymphedema: Long-Term Clinical Outcome. *J Reconstr Microsurg* 2016, 32: 42-49. Link: <https://bit.ly/3er3nKP>

43. Campisi CC, Ryan M, Boccardo F et al. Fibro-Lipo-Lymph-Aspiration with a Lymph Vessel Sparing Procedure to Treat Advanced Lymphedema after Multiple Lymphatic-Venous Anastomoses. The Complete Treatment Protocol. *Ann Plast Surg* 2017, 78: 184-190. Link: <https://bit.ly/2X61spa>
44. Rabe E, Partsch H, Hafner J et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology* 2018, Vol. 33(3) 163–184. DOI: 10.1177/0268355516689631
45. Borman P. Lymphedema diagnosis, treatment, and follow-up from the view point of physical medicine and rehabilitation specialists. *Turk J Phys Med Rehab* 2018;64(3):179-197 DOI: 10.5606/tftrd.2018.3539
46. Campisi C, Ryan M, Campisi CS et al. Lymphatic Truncular Malformations of the Limbs: Surgical Treatment. In: Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi Editors: *Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment. Second Edition (2015) Part IV - Chapter 51: 451-461. Springer-Verlag Italia 2009-2015*
47. Campisi C, Ryan M, Campisi CS et al. Thoracic Duct Dysplasias and Chylous Reflux. In: Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi Editors: *Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment. Second Edition (2015) Part IV - Chapter 52: 463-473. Springer-Verlag Italia 2009-2015*

Appendice 1

STRATEGIE DI RICERCA DELLA LETTERATURA E PRISMA FLOW DIAGRAM

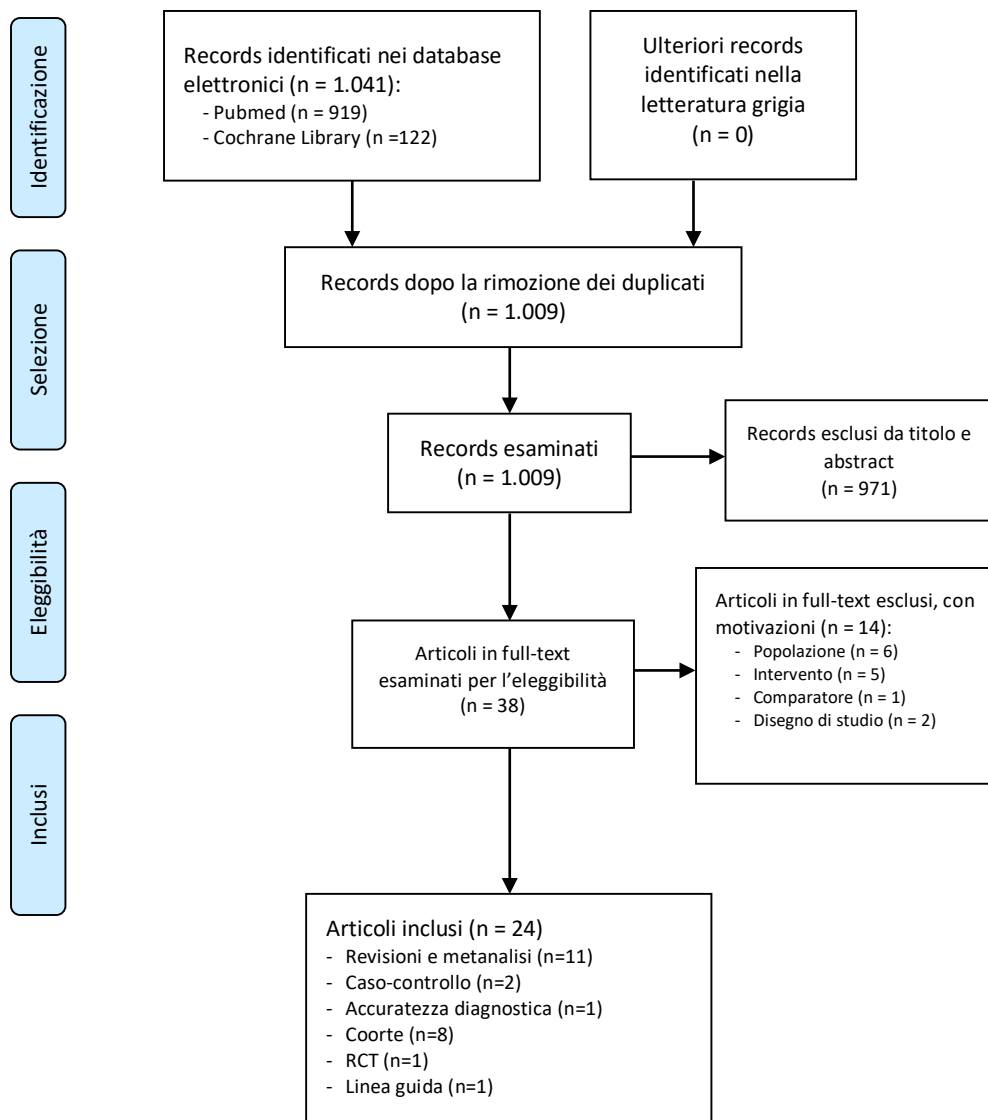
CAPITOLO TUMORI VASCOLARI

Emangiomi infantili

PubMed, 23/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	infantile hemangioma	5.613
#2	"Hemangioma, Capillary"[Mesh]	2.721
#3	"Hemangioma, capillary infantile" [Supplementary Concept]	118
#4	(infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas))	2.308
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	5.960
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	1.513
#7	(Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type]) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	684.371
#8	(#6 NOT #7) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	919

Cochrane Library, 23/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Hemangioma, Capillary] explode all trees	34
#2	(infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas))	143
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials	122

PRISMA Flow Diagram – Emangiomi infantili



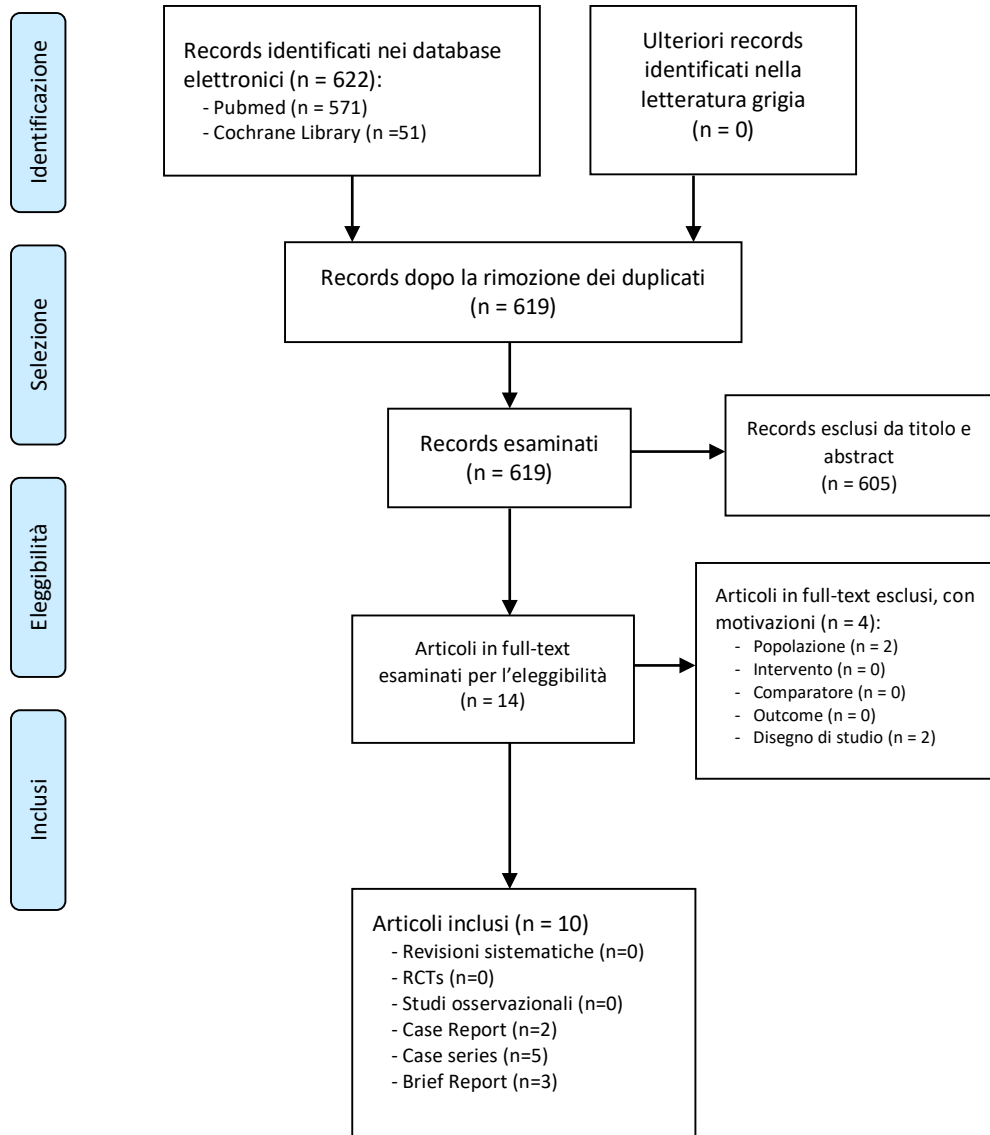
Emangiomi congeniti

	PubMed, 24/03/2020	
Search	Query	Items found
#1	congenital hemangioma	2.632
#2	kaposiform hemangioendothelioma	336
#3	tufted angioma	228
#4	rapidly involuting congenital hemangioma	86
#5	noninvoluting congenital hemangioma	36
#6	non-involuting congenital hemangioma	30

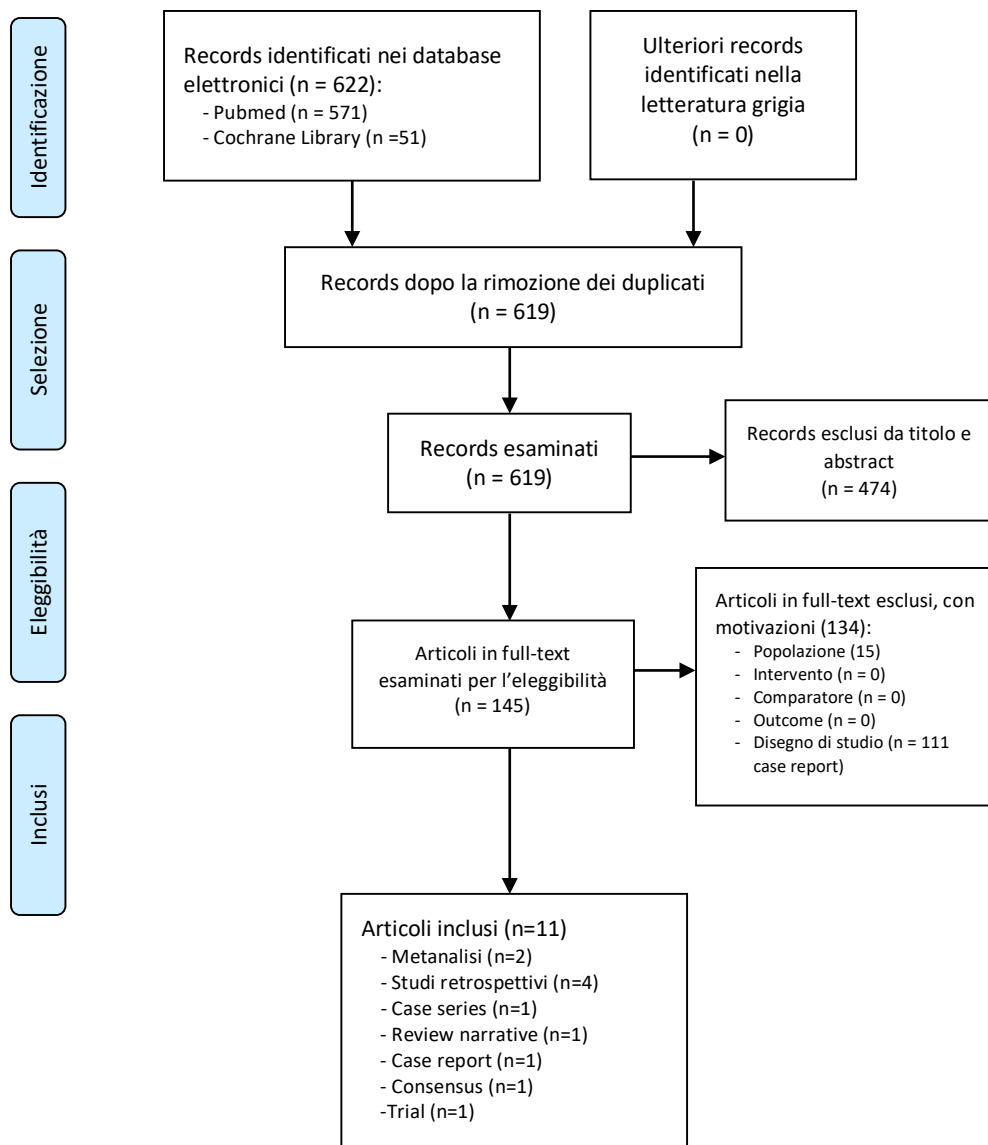
#7	non involuting congenital hemangioma	42
#8	partially involuting congenital hemangioma	11
#9	("Neoplasms, Vascular Tissue"[Mesh]) AND (severe thrombocytopenia)	119
#10	suspected infantile hemangioma	93
#11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	3.206
#12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	571

Cochrane Library, 24/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	(congenital hemangioma)	56
#2	(kaposiform hemangioendothelioma)	6
#3	(tufted angioma)	0
#4	(rapidly involuting congenital hemangioma)	1
#5	((noninvoluting OR non-involuting OR non involuting) AND congenital hemangioma))	1
#6	(partially involuting congenital hemangioma)	1
#7	MeSH descriptor: [Neoplasms, Vascular Tissue] explode all trees	384
#8	(severe thrombocytopenia)	2.357
#9	#7 AND #8	1
#10	(suspected infantile hemangioma)	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10	57
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials	51 - Cochrane reviews: 9 - Trials: 42

PRISMA Flow Diagram – Emangiomi congeniti



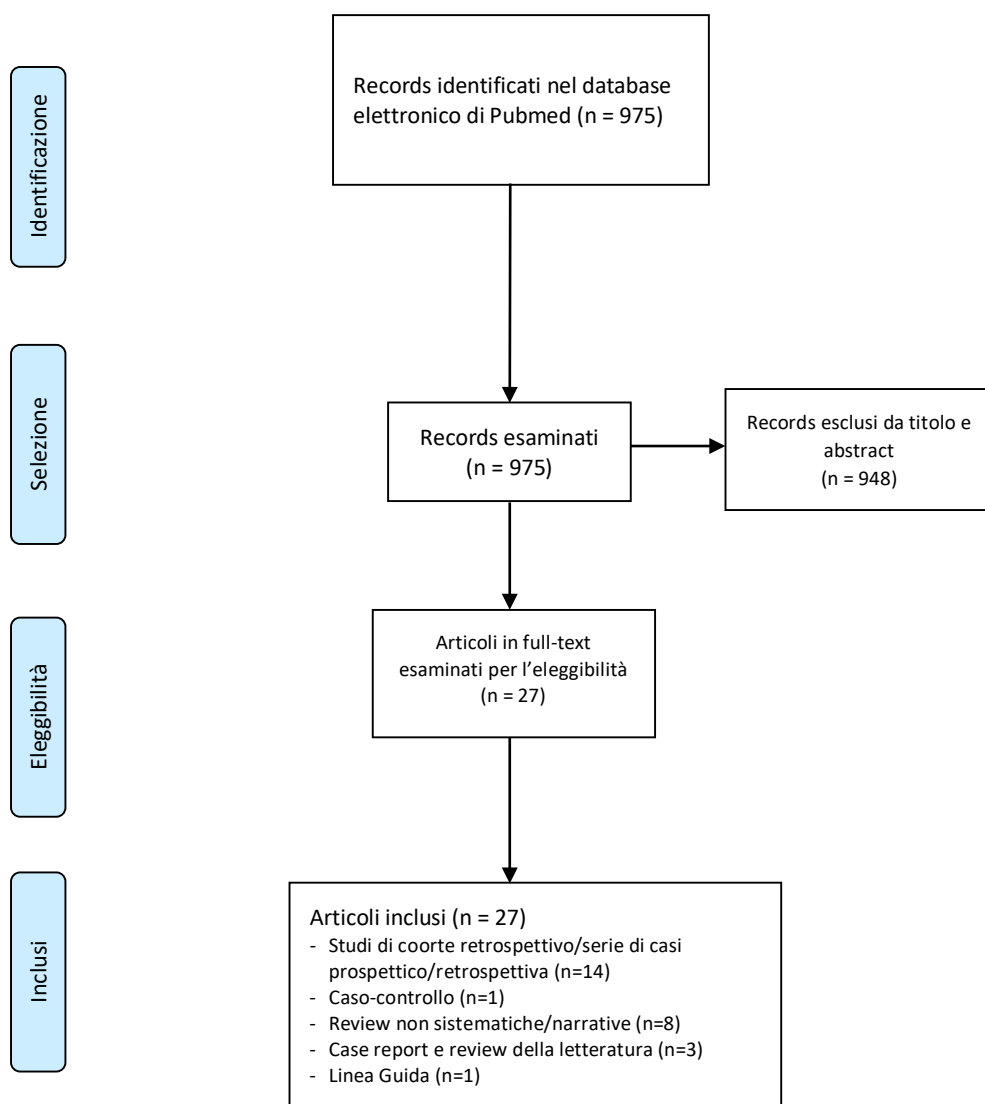
PRISMA Flow Diagram - EMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME E TUFTED ANGIOMA



Imaging dei tumori vascolari

Pubmed, ricerca effettuata il 12/03/2020		
N.	Stringhe ricerca	Risultati
#1	vascular tumor AND imaging AND (child* OR pediatric) Filters: in the last 5 years	975

PRISMA Flow Diagram – Imaging dei tumori vascolari



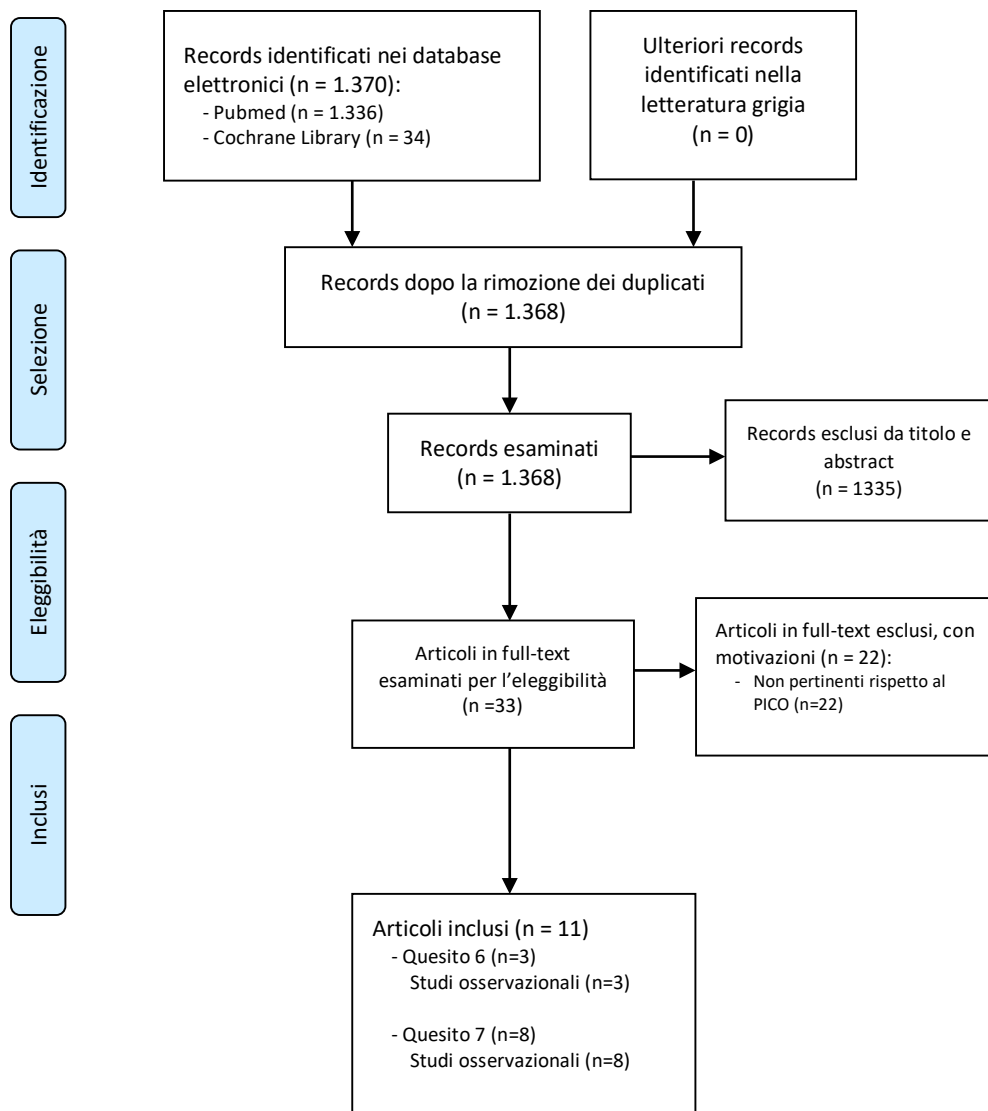
Emangiomi infantili - Istologia

PubMed, 16/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	infantile hemangioma OR "Hemangioma, Capillary"[Mesh] OR "Hemangioma, capillary infantile" [Supplementary Concept] OR (infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas)) OR congenital hemangioma OR congenital haemangioma OR hemangioendothelioma OR haemangioendothelioma OR angiosarcoma OR tufted angioma OR rapidly involuting congenital hemangioma OR noninvoluting congenital hemangioma OR non-involuting congenital hemangioma OR non involuting congenital hemangioma OR partially involuting congenital hemangioma OR vascular tumor	162.756

#2	histopathologic OR histopathological OR histopathology OR immunohistochemical expression	3.602.262
#3	differential diagnosis	526.795
#4	#1 AND #2 AND #3	8.781
#5	#1 AND #2 AND #3 Filters: Publication date from 2015/01/01; English	1.336

Cochrane Library, 16/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	(infantile hemangioma OR (infantile AND (hemangioma OR hemangiomas OR haemangioma OR haemangiomas)) OR congenital hemangioma OR congenital haemangioma OR hemangioendothelioma OR haemangioendothelioma OR angiosarcoma OR tufted angioma OR rapidly involuting congenital hemangioma OR noninvoluting congenital hemangioma OR "non-involuting congenital hemangioma" OR "non involuting congenital hemangioma" OR partially involuting congenital hemangioma OR vascular tumor) (Word variations have been searched)	3.772
#2	(histopathologic OR histopathological OR histopathology OR immunohistochemical expression) (Word variations have been searched)	8.706
#3	differential diagnosis (Word variations have been searched)	8.050
#4	#1 AND #2 AND #3 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	34 - Reviews: 29 - Trials: 5

PRISMA Flow Diagram – Istologia Ematomi Infantili



CAPITOLO MALFORMAZIONI CAPILLARI

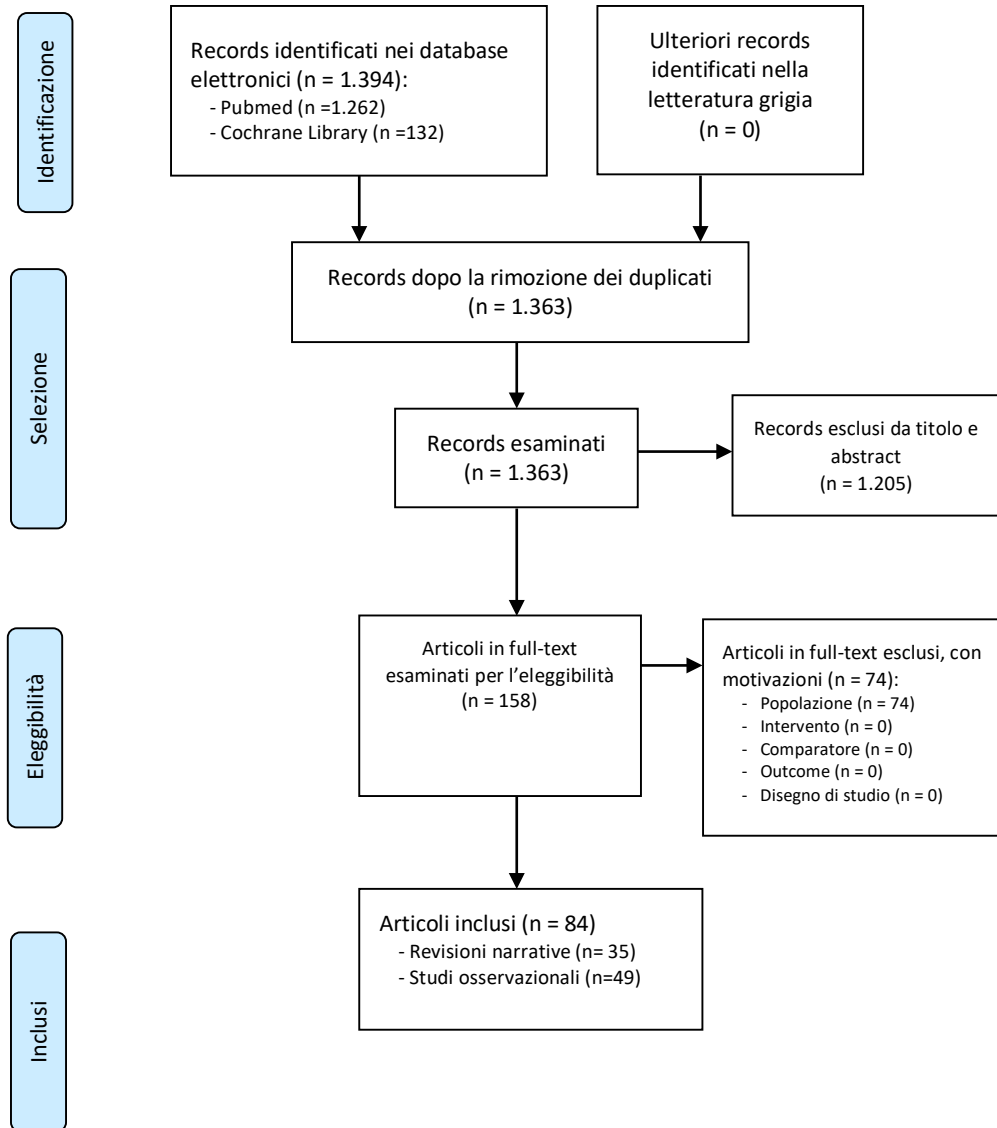
Malformazioni Capillari

PubMed, 05/08/2020		
Search	Query	Items found
#1	(port wine stain) OR (port wine stains) OR (port-wine stain) OR (port-wine stains) OR (nevus flammeus) OR (capillary malformation) OR (capillary malformations) Filters: English, from 2015 - 2020	1.762

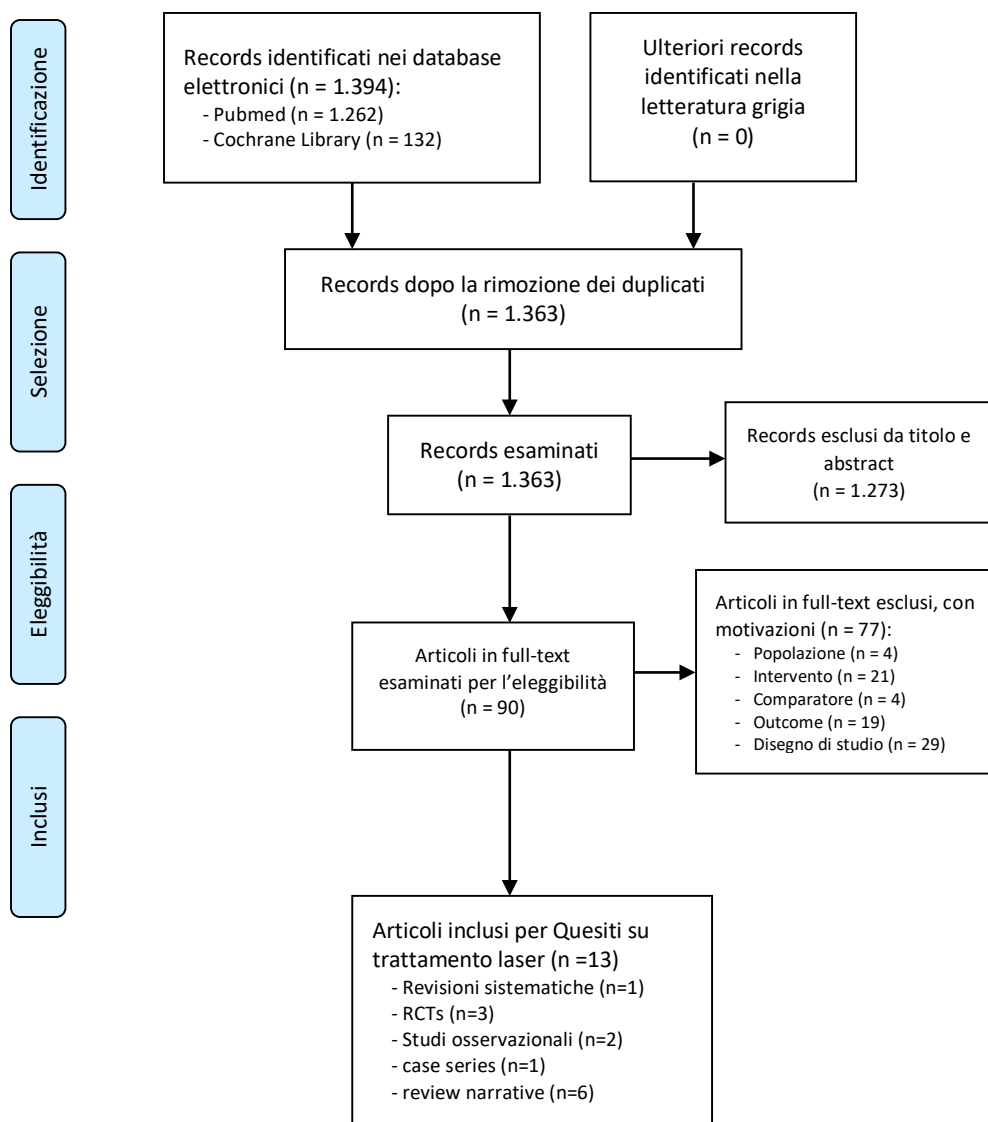
#2	#1 NOT (Case Reports[Publication Type] OR case report[Title] OR case reports[Title] OR case series[Title] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	1.262
----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Cochrane Library, 05/08/2020		
Search	Query	Items found
#1	(port wine stain) OR (port wine stains) OR (port-wine stain) OR (port-wine stains) OR (nevus flammeus) OR (capillary malformation) OR (capillary malformations) (Word variations have been searched)	196
#2	MeSH descriptor: [Port-Wine Stain] explode all trees	63
#3	#1 OR #2 (Word variations have been searched)	196
#4	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	132

PRISMA Flow Diagram – Malformazioni Capillari: capitolo in generale e Quesito 1 Diagnosi



PRISMA Flow Diagram – Malformazioni Capillari: Trattamento Laser



CAPITOLO MALFORMAZIONI VENOSE

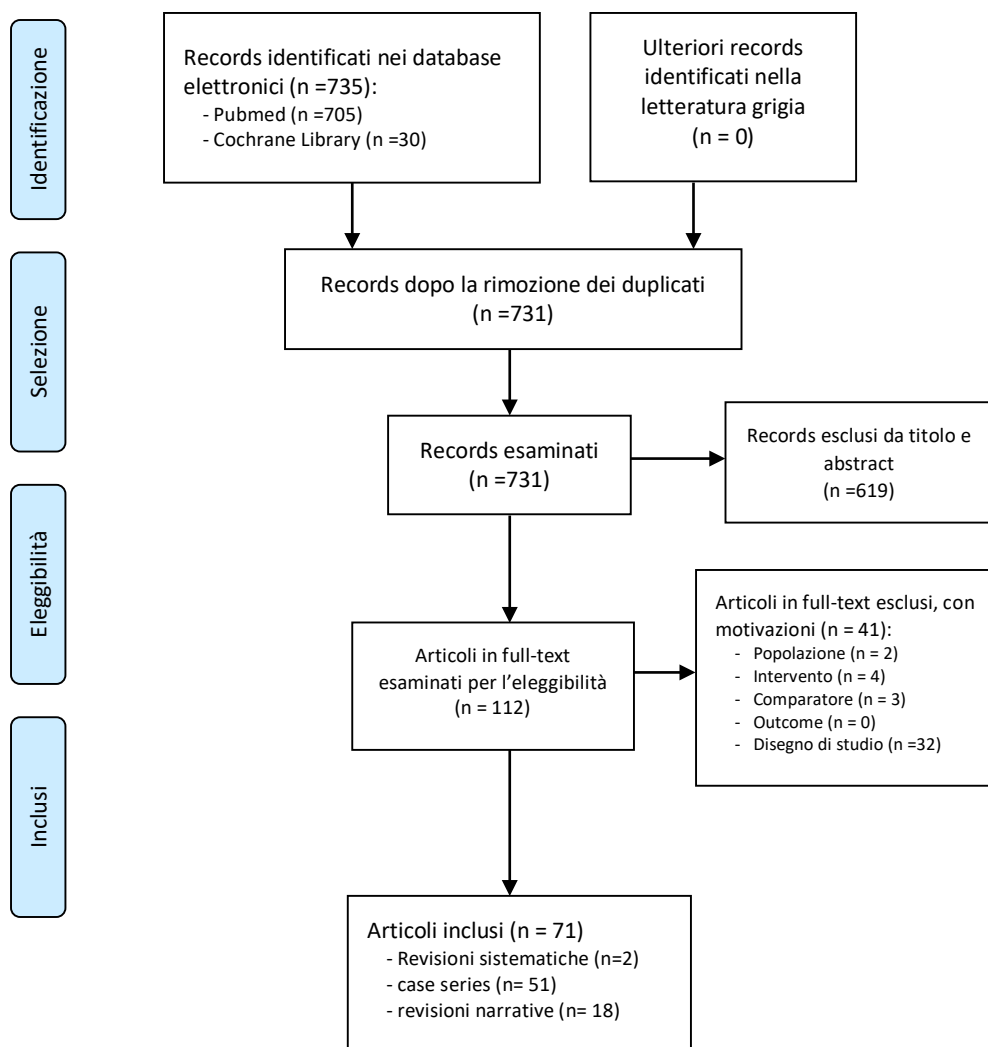
Malformazioni Venose (testa, collo, tronco)

PubMed, 27/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	venous malformations Filters: Publication date from 2015/01/01; English	6.943

#2	(head OR cheek OR cheeks OR neck OR eyelid OR eyelids OR lip OR lips OR tongue OR soft palate OR parapharyngeal space OR mouth OR temporal muscle OR masseter muscle OR tongue OR pterygopalatine fossa OR infratemporal fossa) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	247.359
#3	(abdomen OR abdominal OR trunk OR chest OR thorax OR thoracic) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	222.413
#4	(#1 AND 2) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	547
#5	(#1 AND 3) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	1.119
#6	(#4 OR #5) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	1.602
#7	#4 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	284
#8	#5 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	451
#9	#6 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	705

Cochrane Library, 27/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	venous malformations (Word variations have been searched)	192
#2	head OR cheek OR cheeks OR neck OR eyelid OR eyelids OR lip OR lips OR tongue OR soft palate OR parapharyngeal space OR mouth OR temporal muscle OR masseter muscle OR tongue OR pterygopalatine fossa OR infratemporal fossa (Word variations have been searched)	68.962
#3	abdomen OR abdominal OR trunk OR chest OR thorax OR thoracic (Word variations have been searched)	93.941
#4	#1 AND #2	29
#5	#1 AND #3	29
#6	#4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials	30

PRISMA Flow Diagram – Malformazioni Venose (testa, collo, tronco)



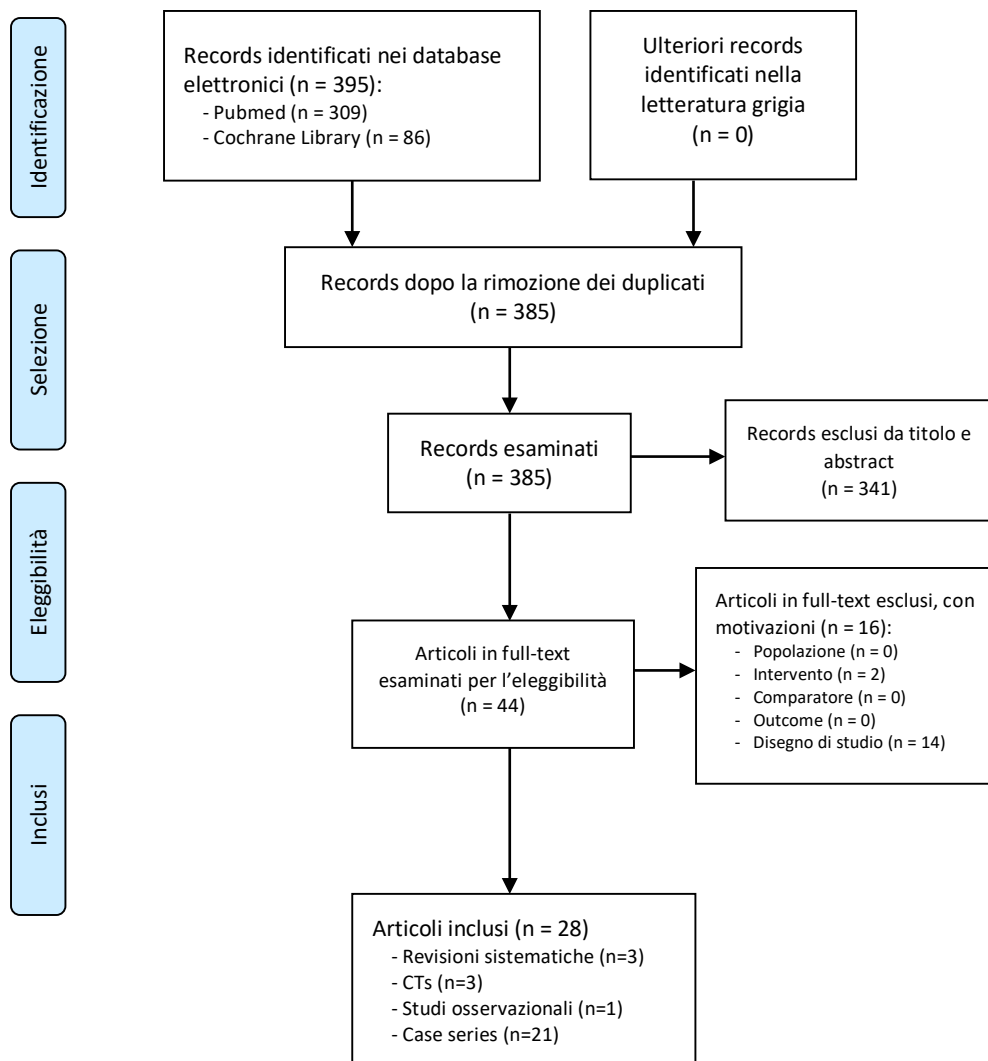
Malformazioni Venose (arti superiori e inferiori)

	PubMed, 16/04/2020	
Search	Query	Items found
#1	venous malformations Filters: Publication date from 2015/01/01; English	7.017
#2	("Extremities"[Mesh] OR extremity or extremities OR limb OR limbs OR arm OR arms OR leg OR legs OR hand OR hands OR foot OR feet) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	284.130
#3	#1 AND #2	625

	Filters: Publication date from 2015/01/01; English	
#4	#3 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])	309

Cochrane Library, 16/04/2020		
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Veins] explode all trees	4.391
#2	veins (Word variations have been searched)	21.374
#3	venous (Word variations have been searched)	26.647
#4	#1 OR #2 OR #3	31.417
#5	MeSH descriptor: [Congenital Abnormalities] explode all trees	5.850
#6	congenital AND abnormalities (Word variations have been searched)	3.153
#7	malformation (Word variations have been searched)	4.135
#8	#5 OR #6 OR #7	9.717
#9	#4 AND #8	432
#10	MeSH descriptor: [Extremities] explode all trees	13.755
#11	extremity or extremities OR limb OR limbs OR arm OR arms OR leg OR legs OR hand OR hands OR foot OR feet (Word variations have been searched)	197.227
#12	#10 OR #11	189.464
#13	#9 AND #12 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials	86

PRISMA Flow Diagram – Malformazioni Venose (arti superiori ed inferiori)



CAPITOLO MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE

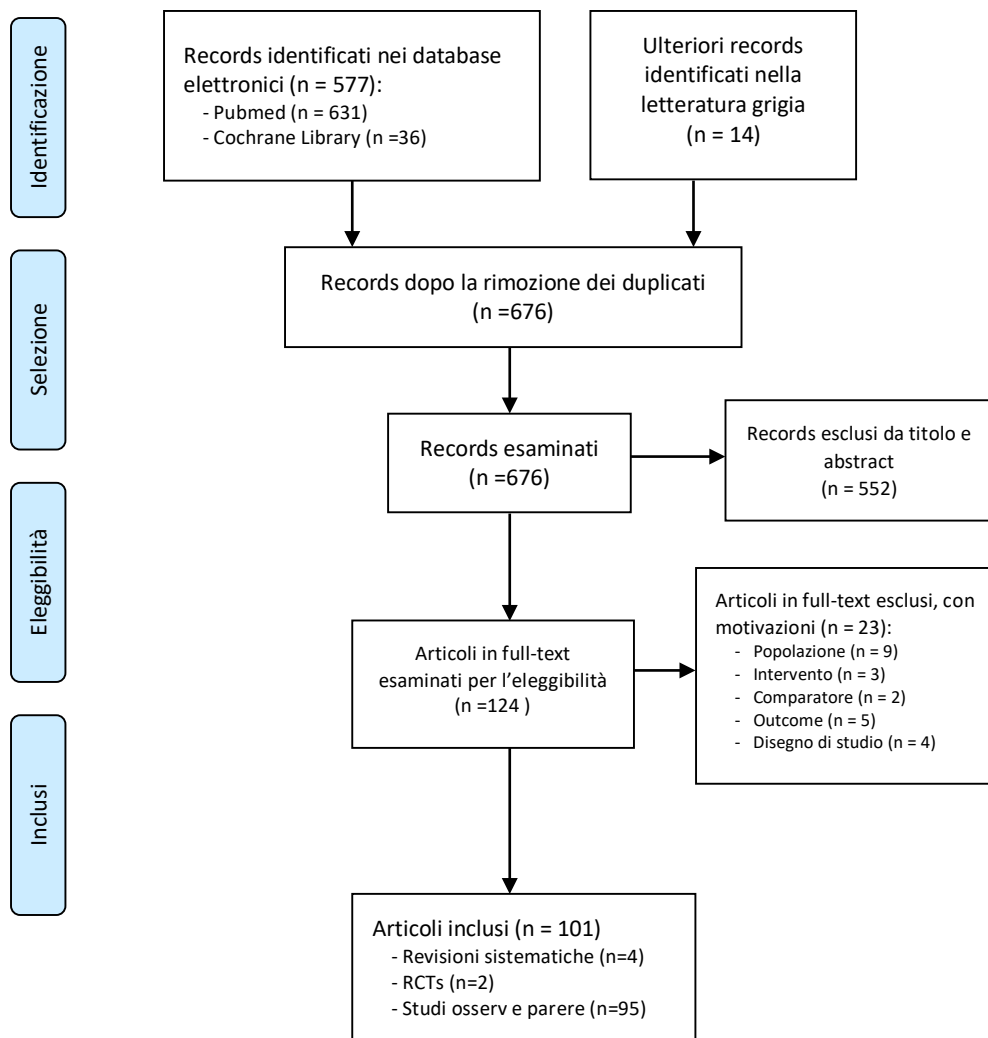
Malformazioni Artero-Venose

PubMed, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	arteriovenous malformation Filters: Publication date from 2015/01/01; English	5.195
#2	(cerebral OR intracranial OR intracerebral OR dural OR pial OR brain OR cerebellar OR vertebral OR spine OR hemodialysis OR hydrocephalus OR meningeal OR vertebrobasilar OR cancer OR tumor OR neoplasm OR brainstem	1.500.004

	OR occipital OR spinal OR Galen OR pulmonary OR lung OR sinus OR gastrointestinal OR HHT OR “hereditary hemorrhagic telangiectasia” OR shunt OR liver OR hepatic OR coronary OR “posterior fossa” OR neurologic OR transplant)[Title/Abstract] Filters: Publication date from 2015/01/01; English	
#3	(#1 NOT #2) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	1.273
#4	#3 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Editorial[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type]) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	541

Cochrane Library, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	199
#2	(arteriovenous malformation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	274
#3	(cerebral OR intracranial OR intracerebral OR dural OR pial OR brain OR cerebellar OR vertebral OR spine OR hemodialysis OR hydrocephalus OR meningeal OR vertebrobasilar OR cancer OR tumor OR neoplasm OR brainstem OR occipital OR spinal OR Galen OR pulmonary OR lung OR sinus OR gastrointestinal OR HHT OR “hereditary hemorrhagic telangiectasia” OR shunt OR liver OR hepatic OR coronary OR “posterior fossa” OR neurologic OR transplant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	518.929
#4	(#1 OR #2) NOT #3 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials	36

PRISMA Flow Diagram – Malformazioni Artero-Venose



CAPITOLO MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE

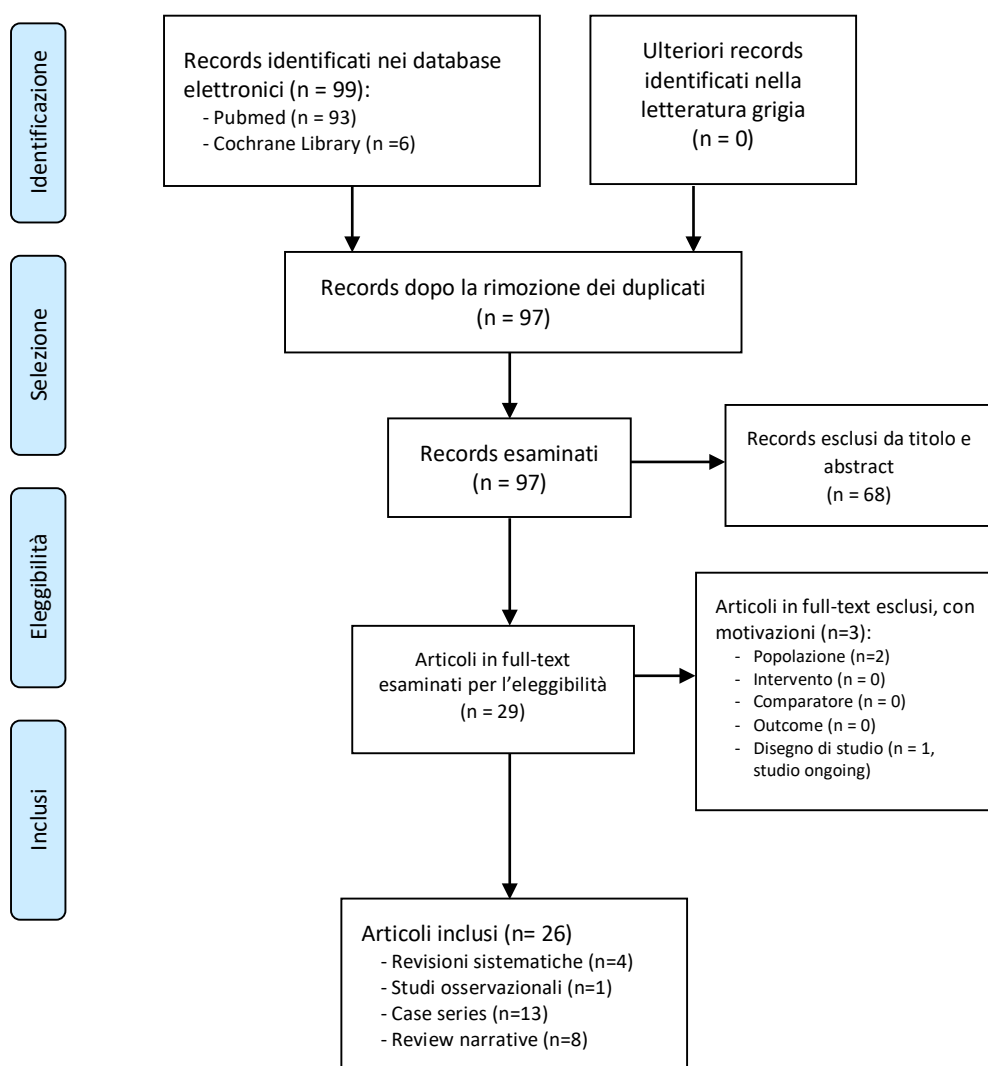
Klippel-Trenaunay

	PubMed, 25/03/2020	
Search	Query	Items found
#1	klippel trenaunay syndrome	1.580

#2	klippel trenaunay syndrome Filters: Publication date from 2015/01/01; English	204
#3	(#5 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type])) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	93

Cochrane Library, 25/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome] explode all trees	2
#2	(Klippel Trenaunay syndrome) (Word variations have been searched)	6
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials	6

PRISMA Flow Diagram – Klippel-Trenaunay

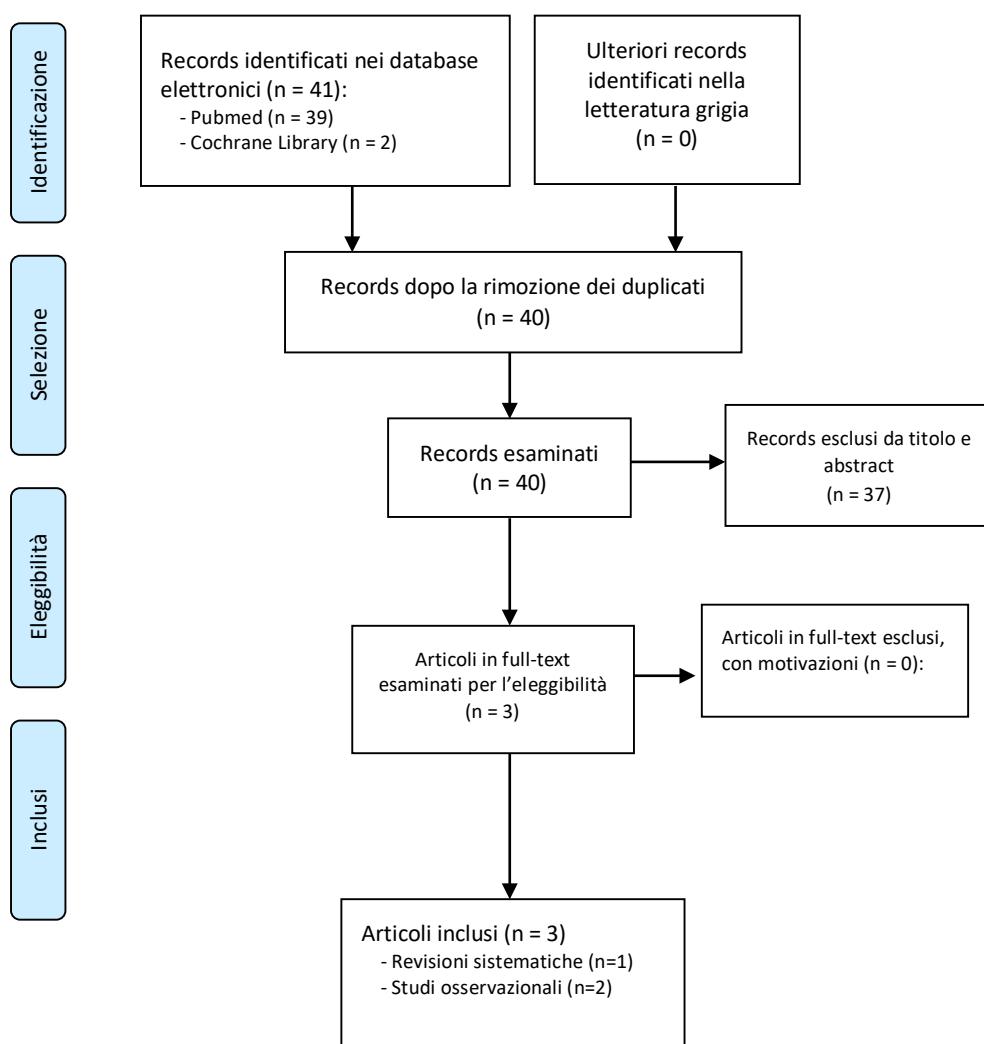


CLOVES syndrome

PubMed, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	cloves syndrome Filters: Publication date from 2015/01/01; English	39

Cochrane Library, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	“CLOVES syndrome” (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	2

PRISMA Flow Diagram – CLOVES syndrome

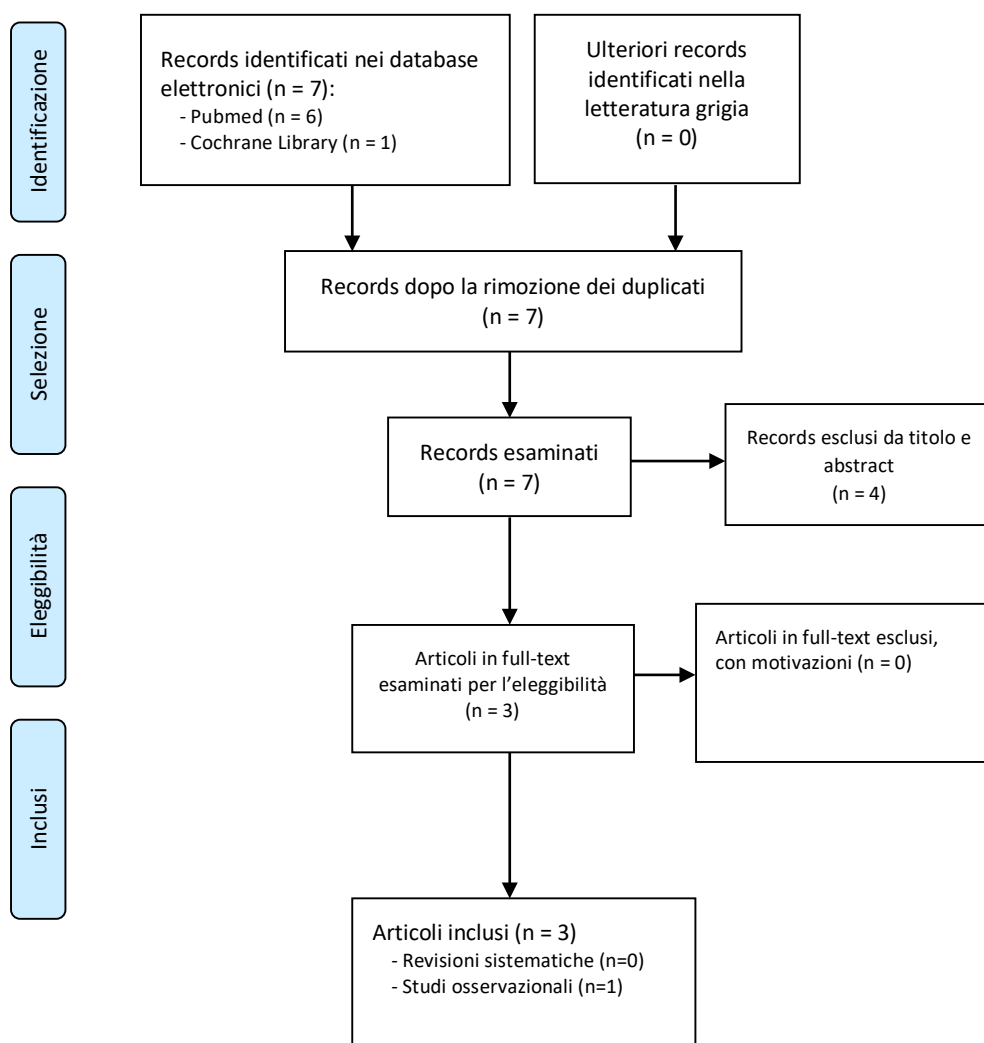


Capillary Lymphatic Malformation Asymmetry Partial/generalized Overgrowth (CLAPO)

PubMed, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	(Capillary Lymphatic Malformation Asymmetry Partial/generalized Overgrowth OR CLAPO) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	6

Cochrane Library, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	("Capillary Lymphatic Malformation Asymmetry Partial generalized Overgrowth" OR CLAPO):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	1

PRISMA Flow Diagram – CLAPO

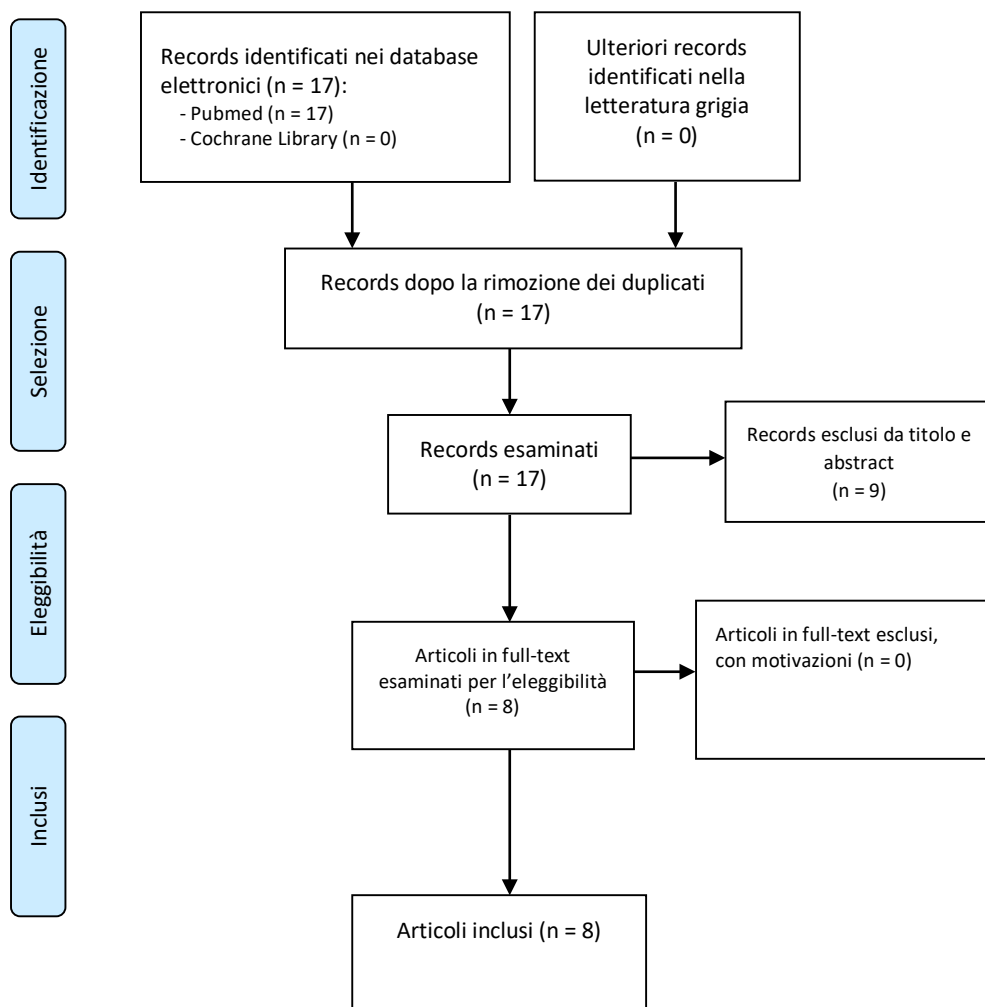


Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA)

PubMed, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	fibro-adipose vascular anomaly Filters: Publication date from 2015/01/01; English	7
#2	fibroadipose vascular anomaly Filters: Publication date from 2015/01/01; English	10
#3	#1 OR #2	17

Cochrane Library, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	fibro-adipose vascular anomaly (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0
#2	fibroadipose vascular anomaly Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – FAVA

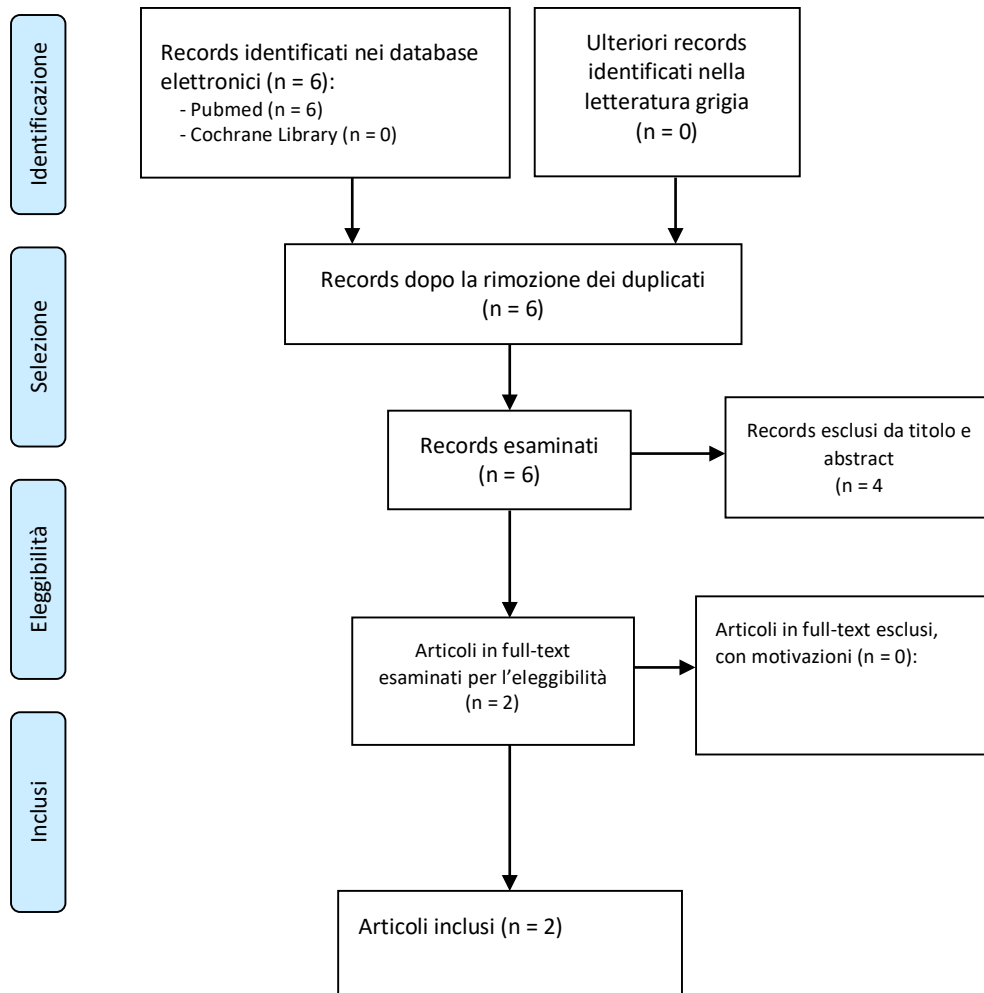


Diffuse Capillary Malformation Overgrowth (DCMO) syndrome

PubMed, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	Diffuse Capillary Malformation Overgrowth Filters: Publication date from 2015/01/01; English	6

Cochrane Library, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	“Diffuse Capillary Malformation Overgrowth” (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – DCMO



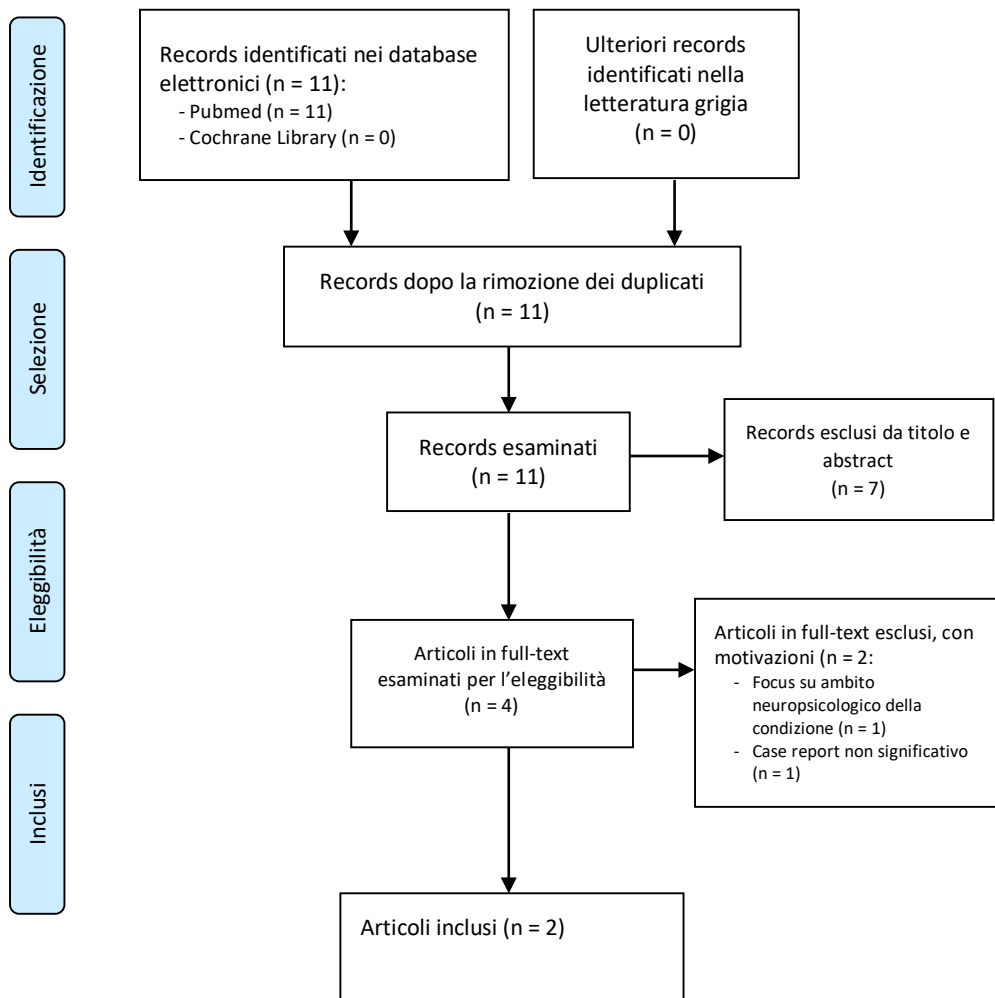
Macrocephaly Capillary Malformation (M-CAP)

PubMed, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	Macrocephaly Capillary Malformation Filters: Publication date from 2015/01/01; English	10

Cochrane Library, 28/03/2020		
------------------------------	--	--

Search	Query	Items found
#1	“Macrocephaly Capillary Malformation” (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – M-CAP



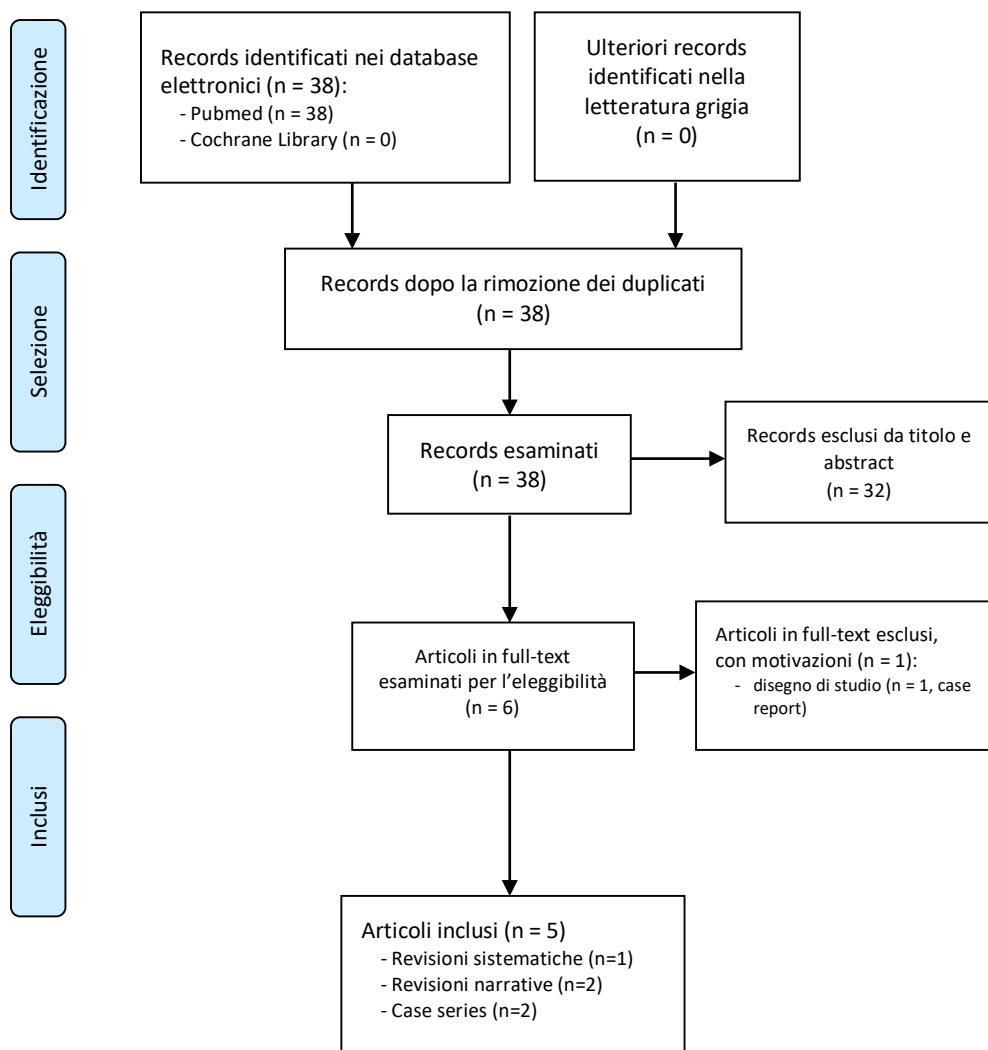
Parkes Weber

PubMed, 25/03/2020	
--------------------	--

Search	Query	Items found
#1	(("Parkes Weber" OR "Parkes-Weber") AND Syndrome) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	38

Cochrane Library, 25/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	(("Parkes Weber" OR "Parkes-Weber") AND Syndrome)	0

PRISMA Flow Diagram – Parkes Weber

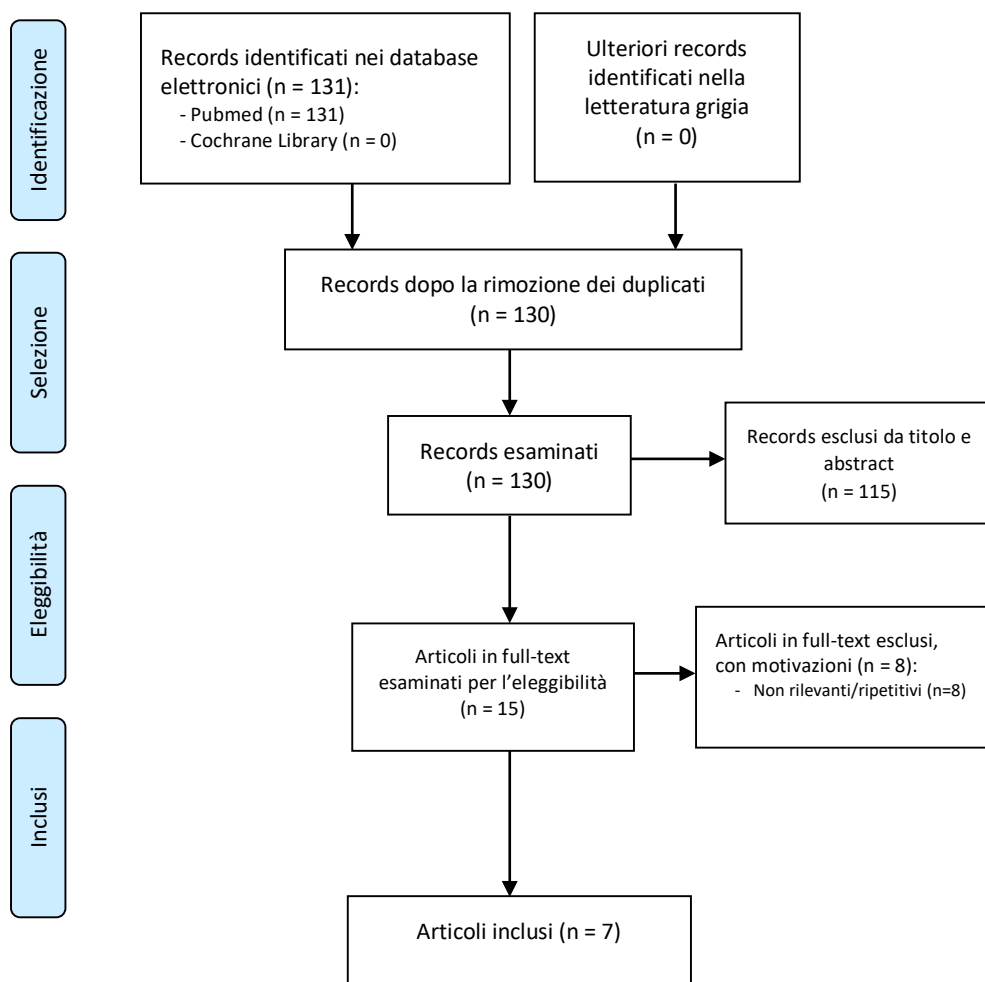


PROTEUS syndrome

PubMed, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	proteus syndrome Filters: Publication date from 2015/01/01; English	131

Cochrane Library, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	“Proteus syndrome” (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – PROTEUS syndrome



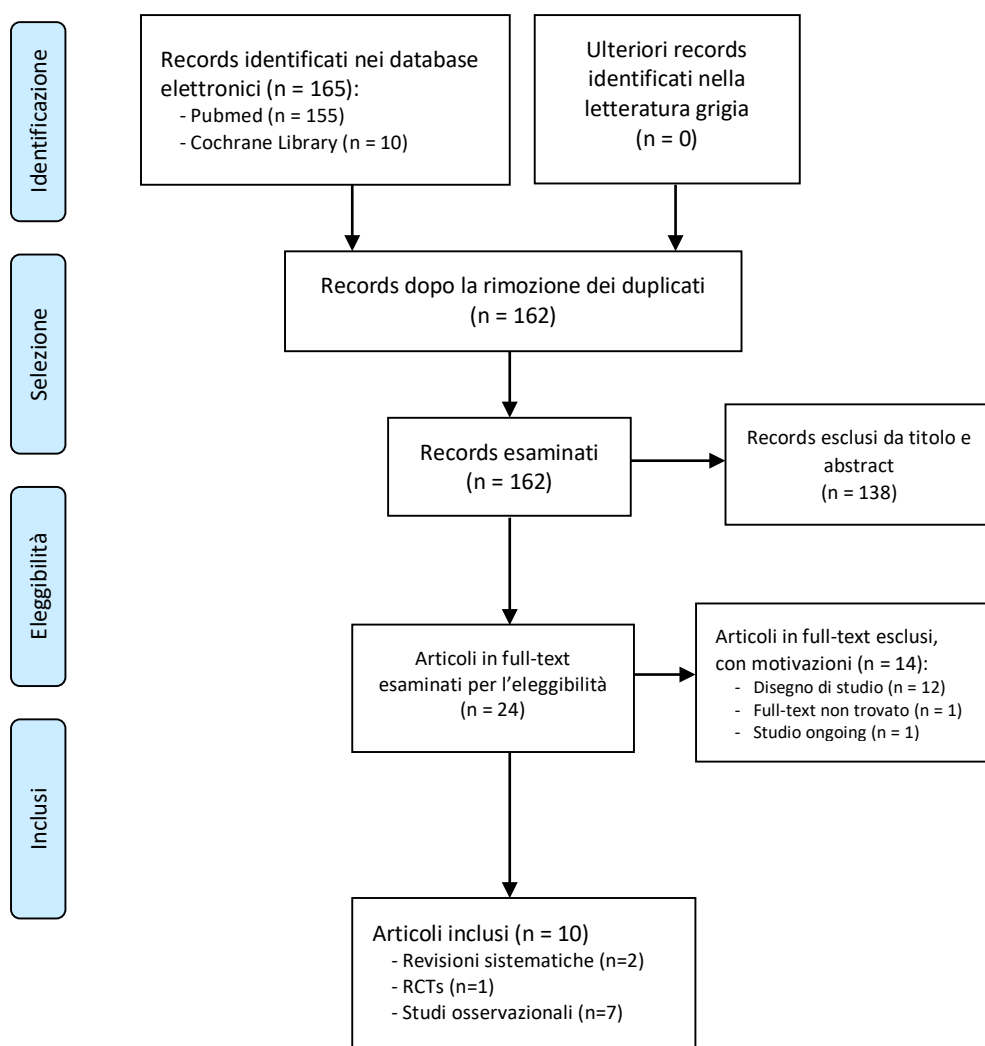
Sturge-Weber syndrome

PubMed, 25/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	Sturge-Weber syndrome	0

Search	Query	Items found
#1	sturge-weber syndrome Filters: Publication date from 2015/01/01; English	285
#2	#1 NOT (Case Reports[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Comment[Publication Type]) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	155

Cochrane Library, 25/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	MeSH descriptor: [Sturge-Weber Syndrome] explode all trees	3
#2	("Sturge Weber syndrome") (Word variations have been searched)	12
#3	#1 OR #2	12
#4	(#1 OR #2) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials	10

PRISMA Flow Diagram – Sturge-Weber

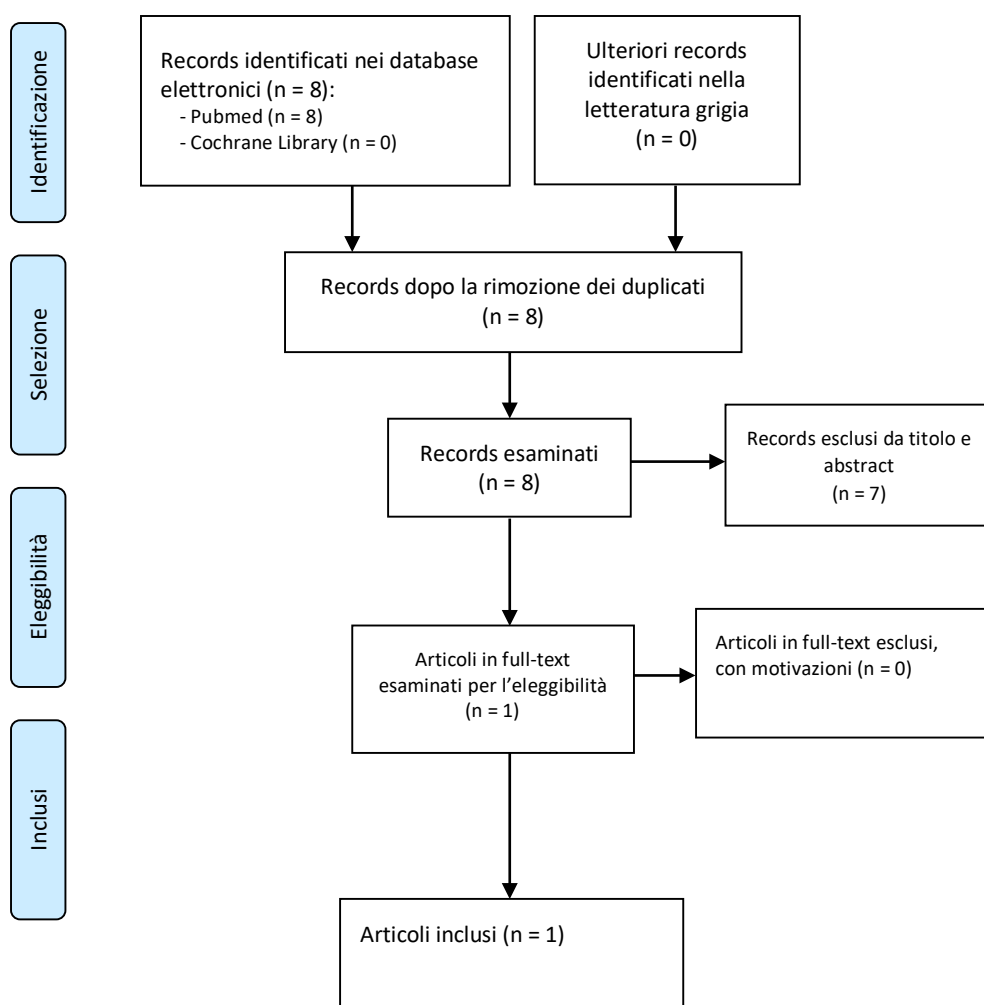


Cobb syndrome

PubMed, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	"Cobb syndrome" Filters: Publication date from 2015/01/01; English	8

Cochrane Library, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	"Cobb syndrome" (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – Cobb syndrome

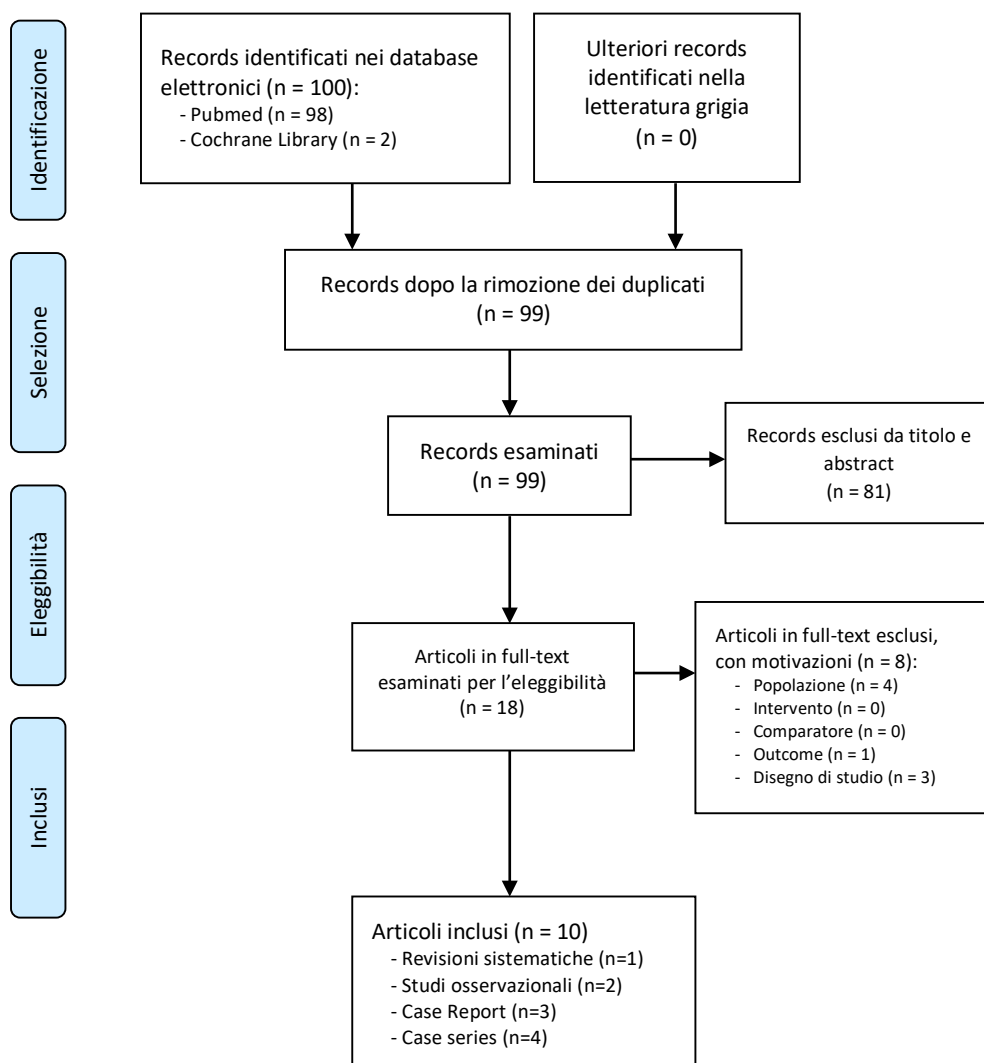


Blue rubber bleb nevus syndrome

PubMed, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	(Blue rubber bleb nevus syndrome) OR BRBN OR BRBNS Filters: Publication date from 2015/01/01; English	98

Cochrane Library, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	"Blue rubber bleb nevus syndrome" (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	2

PRISMA Flow Diagram – BRBN

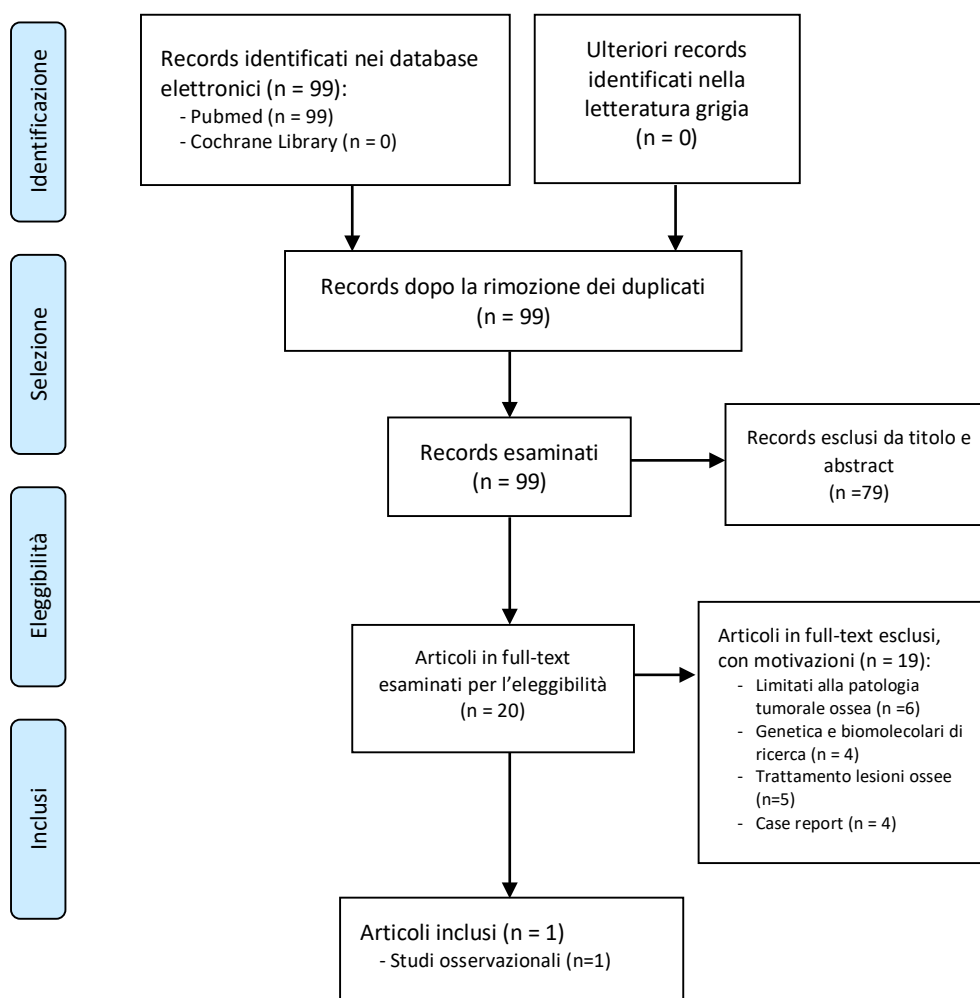


Maffucci syndrome

PubMed, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	Maffucci syndrome Filters: Publication date from 2015/01/01; English	99

Cochrane Library, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	Maffucci syndrome (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – Maffucci syndrome

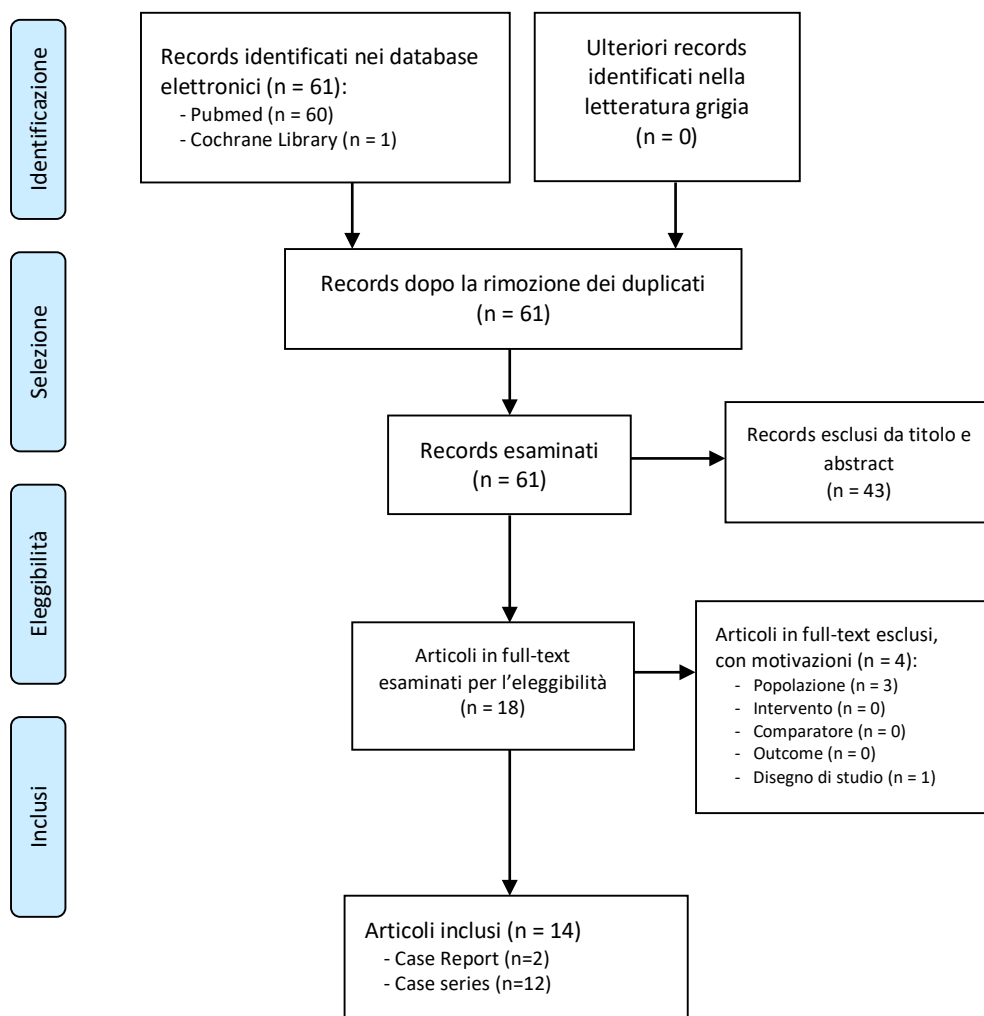


Capillary malformation arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM)

PubMed, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	capillary malformation arteriovenous malformation syndrome OR CM-AVM Filters: Publication date from 2015/01/01; English	60

Cochrane Library, 29/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	“capillary malformation arteriovenous malformation syndrome” OR CM-AVM (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	1

PRISMA Flow Diagram – CM-AVM

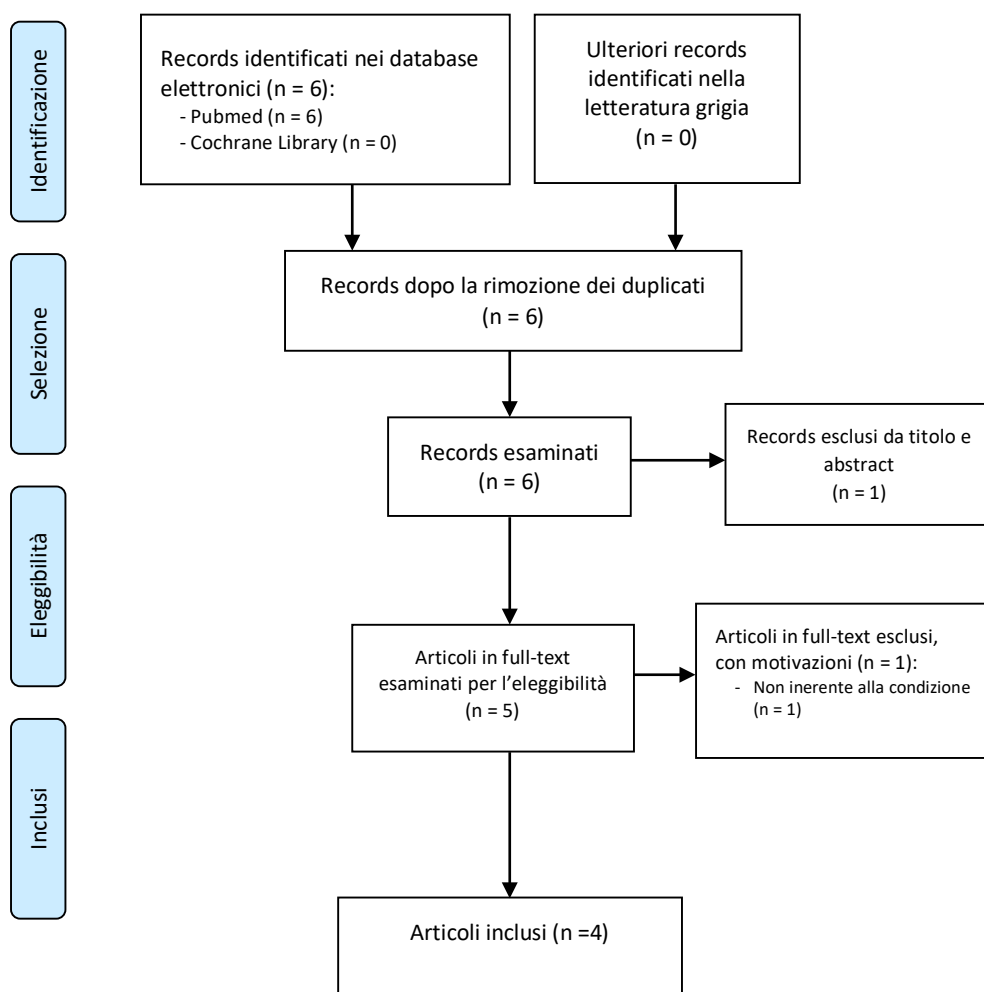


Microcephaly-capillary malformation syndrome

PubMed, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	Microcephaly-capillary malformation syndrome Filters: Publication date from 2015/01/01; English	6

Cochrane Library, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	Microcephaly-capillary malformation syndrome (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – Microcephaly-capillary malformation syndrome

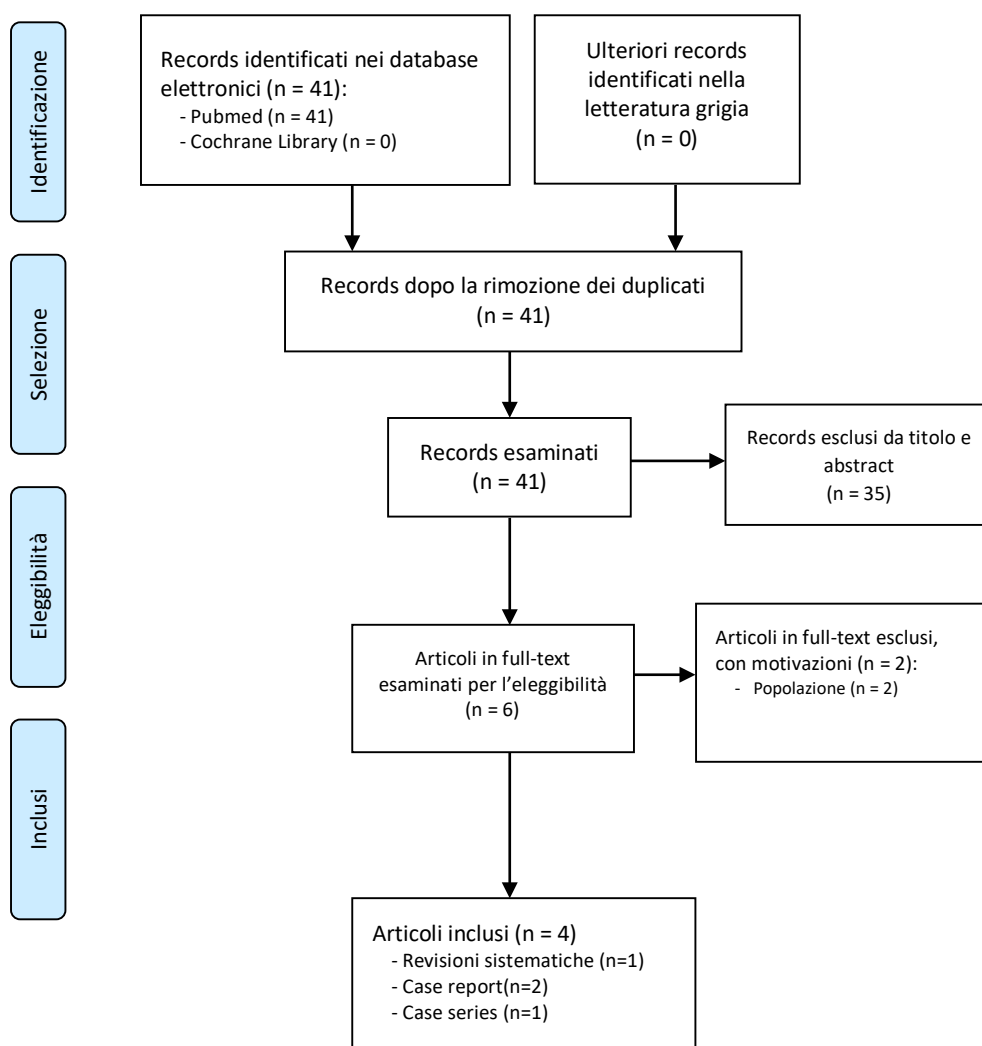


Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)

PubMed, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	cutis marmorata telangiectatica congenita Filters: Publication date from 2015/01/01; English	40
#2	cutis marmorata telangectasica congenita Filters: Publication date from 2015/01/01; English	1
#3	#1 OR #2	41

Cochrane Library, 28/03/2020		
Search	Query	Items found
#1	“Cutis marmorata telangiectatica congenita” (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0
#2	“cutis marmorata telangectasica congenita” (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	0

PRISMA Flow Diagram – CMTC



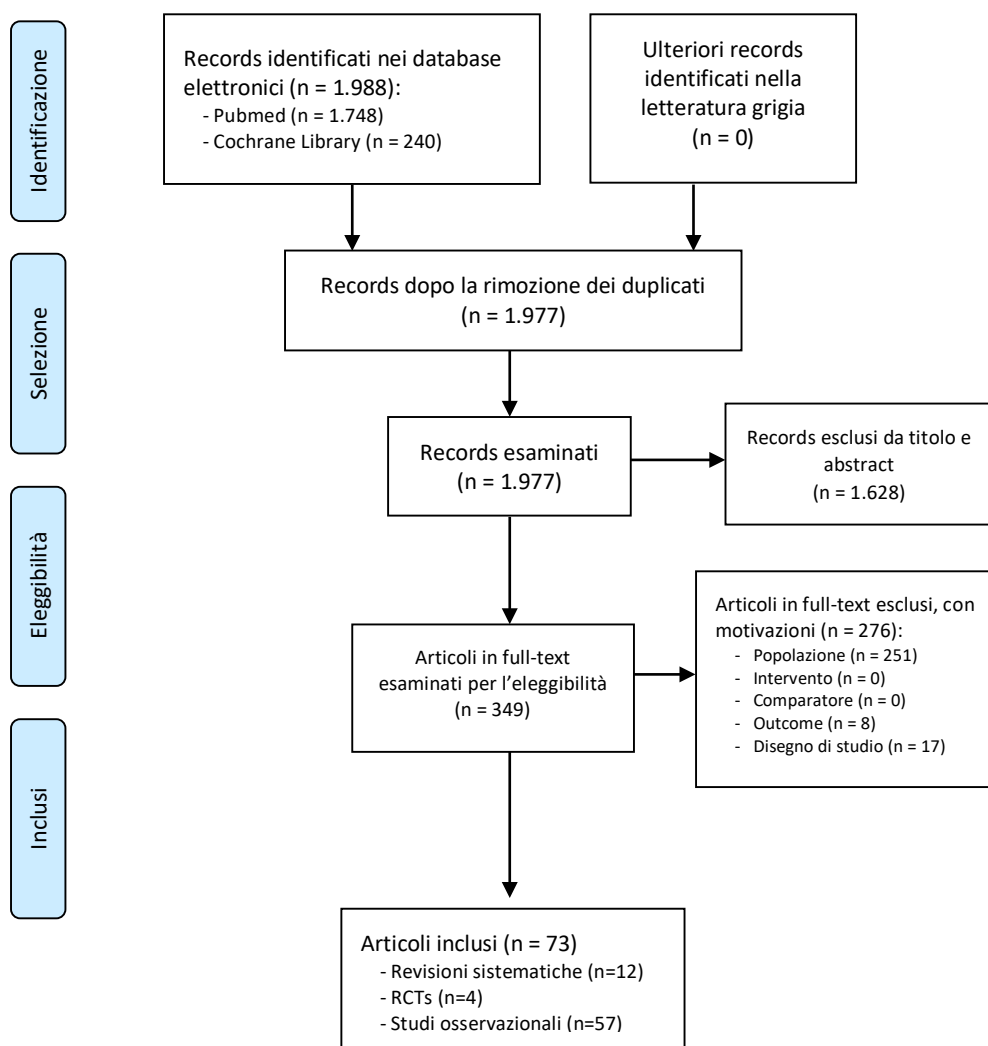
CAPITOLO MALFORMAZIONI LINFATICHE

Malformazioni Linfatiche Extratroniculari

PubMed, 16/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	lymphatic AND (malformation OR malformations) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	1.064
#2	lymphatic AND (anomaly OR anomalies) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	730
#3	lymphatic AND (abnormality OR abnormalities) Filters: Publication date from 2015/01/01; English	778
#4	lymphangioma OR lymphangiomas Filters: Publication date from 2015/01/01; English	766
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1.748

Cochrane Library, 16/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	lymphatic AND (malformation OR malformations) (Word variations have been searched)	53
#2	lymphatic AND (anomaly OR anomalies) (Word variations have been searched)	33
#3	lymphatic AND (abnormality OR abnormalities) (Word variations have been searched)	303
#4	lymphangioma OR lymphangiomas (Word variations have been searched)	33
#5	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	18
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (Word variations have been searched)	369
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	240 -Reviews: 54 -Trials: 186

PRISMA Flow Diagram - Malformazioni Linfatiche Extra-Troncolari



Malformazioni Linfatiche complesse: Generalized Lymphatic Anomaly e Gorham-Stout

Generalized Lymphatic Anomaly

PubMed, 17/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	generalized lymphatic anomaly Filters: Publication date from 2015/01/01; English	37
#2	generalised lymphatic anomaly Filters: Publication date from 2015/01/01; English	2
#3	lymphangiomatosis Filters: Publication date from 2015/01/01; English	104
#4	#1 OR #2 OR #3	126

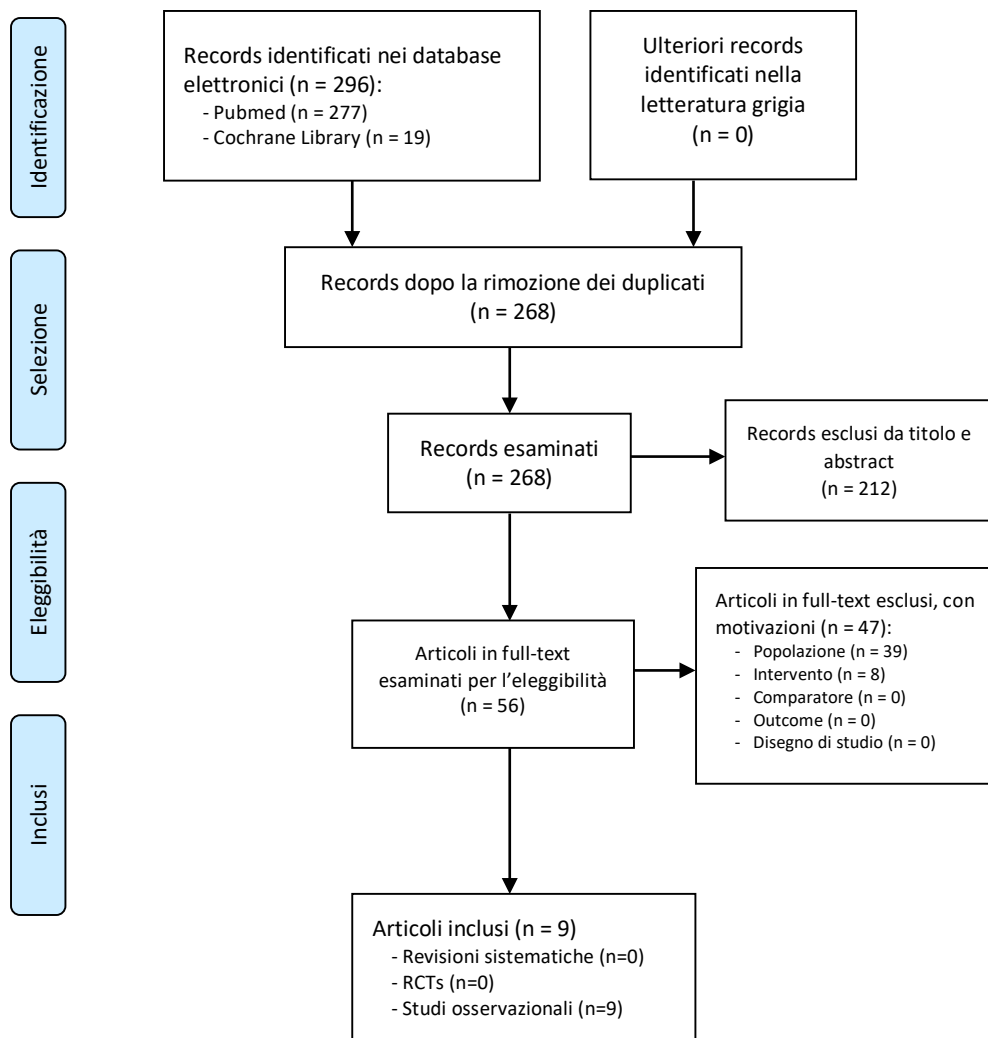
Cochrane Library, 17/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	generalized lymphatic anomaly (Word variations have been searched)	16
#2	generalised lymphatic anomaly (Word variations have been searched)	16
#3	lymphangiomatosis (Word variations have been searched)	7
#4	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	13

Gorham-Stout

PubMed, 17/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	Gorham-Stout Filters: Publication date from 2015/01/01; English	117
#2	Gorham Stout Filters: Publication date from 2015/01/01; English	118
#3	"Osteolysis, Essential"[Mesh] Filters: Publication date from 2015/01/01; English	93
#4	#1 OR #2 OR #3	151

Cochrane Library, 17/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	Gorham Stout (Word variations have been searched)	6
#2	Gorham-Stout (Word variations have been searched)	6
#3	MeSH descriptor: [Osteolysis, Essential] explode all trees	1
#4	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	6

PRISMA Flow Diagram - Malformazioni Linfatiche complesse



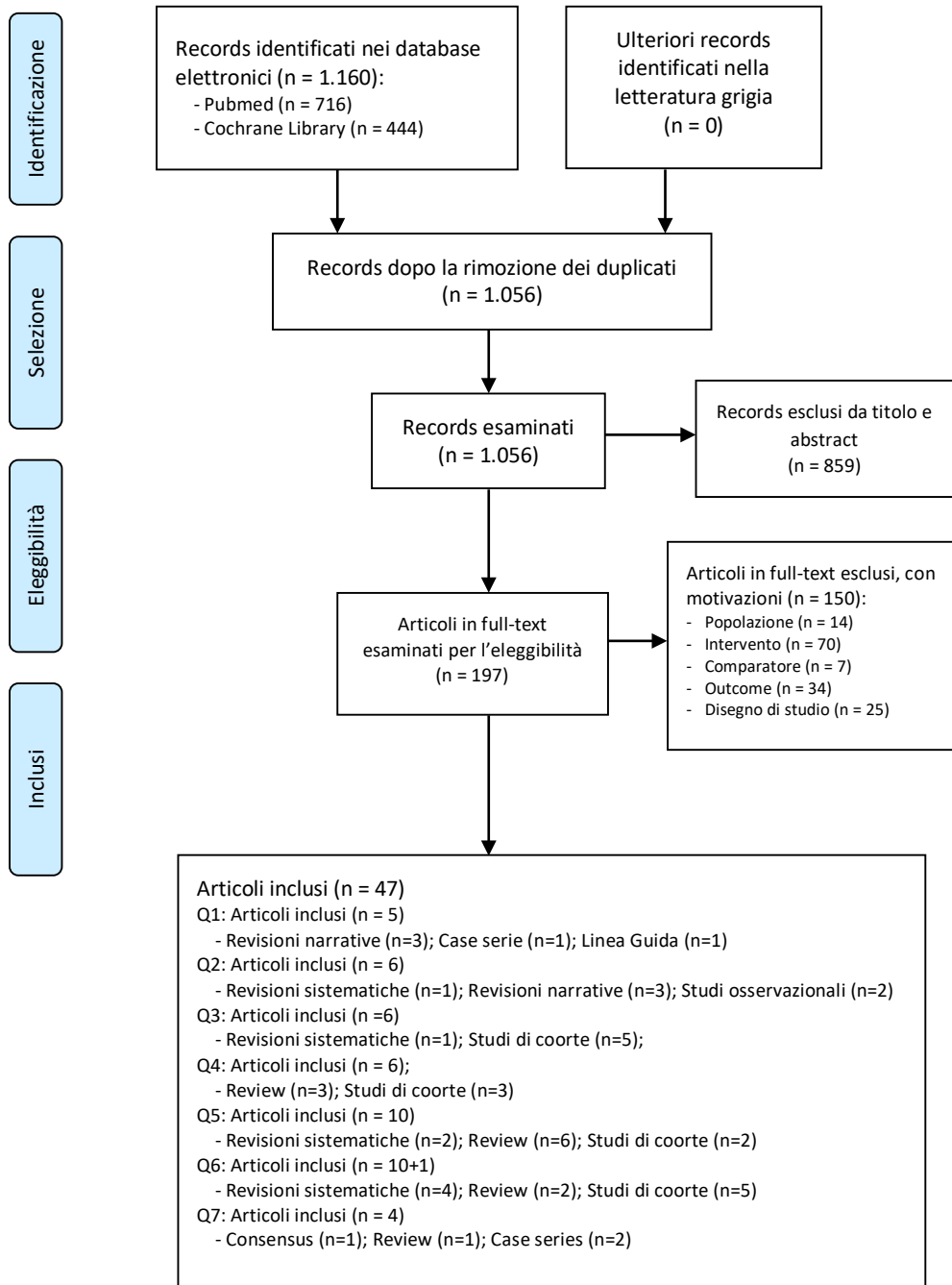
Malformazioni Linfatiche Tronculari (Linfedema primario)

PubMed, 16/05/2020		
Search	Query	Items found
#1	primary lymphoedema Filters: Publication date from 2015/01/01; English; Full text; Meta-analysis, Randomized Controlled trial, Review, Systematic review	716

Cochrane Library, 16/05/2020		
Search	Query	Items found

#1	(primary lymphedema) OR (primary lymphedema) with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews and Trials (Word variations have been searched)	444 Review: n.35 Trial: n.409
----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------

PRISMA Flow Diagram - Malformazioni Linfatiche Troncolari (Linfedema primario)



Appendice 2

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi		
Tradotta da SIGN (https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/ - ultimo accesso 16/10/2020) e basata su: <i>Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10 [cited 10 Sep 2012]</i>		
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:		QUESITO CLINICO:
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE:		
Lo studio è rilevante per il quesito clinico? Per rispondere utilizza l'acronimo PICO (Paziente, Intervento, Comparatore, Outcome). Se la risposta è NO rifiuta. Se è SI completa la checklist.		
Checklist completata da:		
Sezione 1: Validità Interna		
<i>In una revisione sistematica ben fatta:</i>		<i>Lo studio lo fa?</i>
1.1	Lo studio affronta un quesito clinico ben definito e riporta i criteri di inclusione/esclusione ¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Se no, rifiuta lo studio
1.2	È stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva ²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non applicabile <input type="checkbox"/> Se no, rifiuta lo studio
1.3	Gli studi sono stati selezionati da almeno due ricercatori ³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.4	I dati sono stati estratti da almeno due ricercatori ⁴	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.5	Lo stato della pubblicazione non è stato usato come criterio di inclusione ⁵	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.6	Sono elencati gli studi che sono stati esclusi ⁶	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.7	Sono fornite le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi ⁷	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.8	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata e riportata ⁸	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.9	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato ⁹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
1.10	Sono stati usati metodi appropriati per combinare i risultati dei singoli studi ¹⁰	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.11	La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata in modo appropriato ¹¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.12	E' stata dichiarata la presenza/assenza del conflitto di interesse ¹²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Sezione 2: Valutazione complessiva		
2.1	Qual è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? ¹³	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Bassa qualità (-) <input type="checkbox"/> Irrelevante / da non considerare (0) <input type="checkbox"/>
2.2	I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.3	Eventuali note di commento	

Note per la Checklist per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

1. L'articolo deve mostrare chiaramente di aver adottato la metodologia PICO, anche se non esplicitamente dichiarato. Il quesito di ricerca e i criteri di inclusione dovrebbero essere stabiliti prima che la revisione sia condotta.

2. Devono essere state impiegate almeno due fonti elettroniche rilevanti di letteratura scientifica. Devono essere riportati i database utilizzati (ad esempio, Central, EMBASE, MEDLINE). Il registro Cochrane / Central contano come due fonti, una ricerca della letteratura "grigia" conta come ricerca supplementare, PubMed MEDLINE contano come un unico database.

Parole chiave e/o termini MESH devono essere indicati e, se fattibile, occorre indicare la strategia di ricerca. Dovrebbe essere fornito l'intervallo temporale usato per la ricerca.

Il paragrafo precedente è il requisito minimo.

Tutte le ricerche dovrebbero essere integrate attraverso la consultazione di contenuti attuali, recensioni, libri di testo, registri specializzati, e/o gli esperti nel particolare campo di studi, e consultando i riferimenti negli studi trovati.

Il paragrafo precedente è un criterio di qualità che incide sul punteggio complessivo della revisione.

Questo criterio non si applica nel caso di meta-analisi prospettiche - ovvero quando la meta-analisi si basa su studi pre-selezionati identificati per l'inclusione prima che i risultati di questi studi siano noti. Tali meta-analisi devono dichiarare di essere di tipo prospettico.

3. Almeno due persone devono selezionare i documenti. Ci dovrebbe essere un processo di consenso per risolvere qualsiasi divergenza.

4. Almeno due persone dovrebbero estrarre i dati e devono riferire che un consenso sia stato raggiunto. Un procedimento accettabile è che una persona controlli che l'estrazione dei dati effettuata da un'altra persona sia accurata.

5. Gli autori dovrebbero dichiarare che hanno cercato i documenti a prescindere dal loro status di pubblicazione. Gli autori dovrebbero dichiarare se hanno o meno escluso alcuni documenti (dalla revisione sistematica), in base al loro stato di pubblicazione. Se la revisione indica che c'è stata una ricerca di "letteratura grigia" o "letteratura inedita" indicare "sì". Il database SIGLE, dissertazioni, atti di convegni, e registri di trial sono tutti considerati letteratura "grigia" per questo scopo. Se si usa una fonte che contiene sia grigio e non grigio, si deve indicare se si stava cercando il grigio/ inedito.

6. Limitarsi a citare in bibliografia gli studi esclusi è accettabile.

7. I dati provenienti dagli studi originali dovrebbero essere presentati in forma aggregata, ad esempio una tabella che riporta partecipanti, interventi e risultati. Si dovrebbero riportare i range delle caratteristiche dei pazienti in tutti gli studi inclusi, ad esempio età, etnia, sesso, dati socioeconomici rilevanti, stato di malattia, durata, gravità, comorbidità (Si noti che un formato diverso dalla tabella è accettabile, purché fornisca le informazioni sopra indicate). L'assenza di questi dati rende impossibile formulare le raccomandazioni delle linee guida. Vanno segnati come (-) gli articoli originali che non necessitano di essere esaminati.

8. Può includere l'uso di un tool o di una checklist per il controllo di qualità, ad esempio per valutare il rischio di bias, o una descrizione di varie caratteristiche di qualità, con un qualche tipo di risultato per ogni studio ("basso" o "alto" va bene, a patto che sia chiaro quali studi hanno ottenuto "basso" e quali hanno ottenuto "alto"; non è invece accettabile una sintesi dei punteggi ottenuta aggregando tutti gli studi). L'assenza di questo renderà impossibile formulare le raccomandazioni delle linee guida (Segna come (-)).

9. Esempi possono essere analisi di sensitività sulla base della qualità degli studi, l'esclusione degli studi di scarsa qualità, e affermazioni come 'i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della scarsa qualità degli studi inclusi'. Il rigore metodologico e la qualità scientifica devono essere considerati nell'analisi e nelle conclusioni della revisione, ed esplicitamente dichiarati nel formulare raccomandazioni. Si noti che è impossibile rispondere "sì" a questa domanda se è stato risposto "no" alla domanda 1.8.

10. Gli studi che sono molto eterogenei clinicamente non dovrebbero essere combinati in una meta-analisi. Guardate il forest-plot: i risultati sono simili fra i vari studi? Per il risultato cumulativo dovrebbe essere fatto un test per valutare l'eterogeneità statistica, ossia il Chi-quadro per l'omogeneità e/o il test I^2 per l'inconsistenza. Se risulta un'eterogeneità significativa, gli autori dovrebbero aver esplorato possibili spiegazioni utilizzando metodi come l'analisi di sensibilità o meta-regressione. Un'analisi dei "random

effects” può essere utilizzata per tenere conto delle variazioni tra studi, ma non è una ‘soluzione’ per l’eterogeneità. Le analisi di sottogruppo devono essere state pre-pianificate e devono essere in numero limitato, perché condurre molte analisi di sottogruppo aumenta la probabilità di ottenere un risultato statisticamente significativo dovuto al caso. Le conclusioni basate su analisi di sottogruppi post-hoc devono essere interpretate con cautela. Si noti che è impossibile rispondere “sì” a questa domanda se è stato risposto “no” alla domanda 1.8.

11. La possibilità di bias di pubblicazione deve essere valutata, se possibile. Questo viene fatto comunemente con l’ispezione visiva di un “*funnel plot*” corredato da un test statistico per asimmetria (ad esempio, test di regressione di Egger), anche se altri approcci statistici e di modellazione possono essere usati. L’assenza di tali analisi non significa che la probabilità di bias di pubblicazione non sia stata valutata in modo appropriato (ci sono altri metodi); si consideri che il numero minimo di studi per un *funnel plot* è 10, altrimenti il *plot* sarebbe di scarsa utilità.

12. Le potenziali fonti di supporto devono essere chiaramente segnalate sia nella revisione sistematica sia negli studi inclusi.

13. Qual è la tua valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? Valutare la qualità metodologica generale dello studio, utilizzando quanto segue come guida:

- Alta qualità (++): maggior parte dei criteri soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias.
- Accettabile (+): la maggior parte dei criteri soddisfatti. Alcuni difetti nello studio con un rischio associato di bias.
- Bassa qualità (-): la maggior parte dei criteri non è stata soddisfatta o difetti significativi relativi agli aspetti chiave della progettazione dello studio.
- Rifiuta (0): studio di scarsa qualità con difetti significativi. Tipo di studio sbagliato. Non pertinente alle linee guida.

Checklist per Studi Randomizzati Controllati (RCT)		
Tradotta da SIGN: https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/ (ultimo accesso 16/10/2020)		
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:		QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:		
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE:		
Prima di riempire la checklist considerate le seguenti due domande:		
1) Si tratta di uno studio randomizzato controllato o di uno studio clinico controllato? Nel caso di dubbi, utilizzare l'algoritmo sui disegni degli studi per verificare che si stia usando la checklist appropriata. Se si tratta di uno studio clinico controllato, le domande 1.2, 1.3 e 1.4 non sono rilevanti, e lo studio non può avere un punteggio superiore a 1+		
2) Lo studio è rilevante per la domanda in esame? Si richiede di analizzarlo utilizzando le domande PICO (pazienti, intervento, comparatore, outcome). Se si conclude per la non rilevanza, lo studio va scartato, e i motivi riportati di seguito. Se si conclude per la rilevanza, occorre proseguire con la checklist.		
Motivi per cui lo studio è stato scartato:		
a) non è rilevante per la domanda in esame		
b) altri motivi (specificare)		
Sezione 1: Validità Interna		
<i>In un RCT ben condotto...</i>		<i>Lo studio lo fa?</i>
1.1	Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato ¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.2	L'assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata ²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.3	Viene usato un metodo adeguato per nascondere l'assegnazione ³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.4	I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento ⁴	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.5	I gruppi di trattamento e controllo sono simili all'inizio dello studio ⁵	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.6	L'unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio ⁶	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.7	Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile ⁷	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.8	Quale percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento ha abbandonato lo studio prima della fine? ⁸	% ____ <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.9	Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "intention-to-treat") ⁹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.10	Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri ¹⁰	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
Sezione 2: Valutazione complessiva		
2.1	Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? ¹¹	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Inaccettabile, da scartare (0) <input type="checkbox"/>
2.2	Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.3	I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.4	Nota: riassumete le conclusioni degli autori, e aggiungete ogni commento sulla vostra valutazione dello studio, in particolare descrivendo quanto i risultati offrono una risposta al vostro quesito, riportando ogni area di incertezza precedentemente segnalata.	

Note per la Checklist per Studi Randomizzati Controllati

1. A meno che non sia specificata una domanda chiara e ben definita, sarà difficile valutare se e quanto lo studio ha raggiunto i suoi obiettivi, e quanto rilevante è per la domanda a cui si cerca di rispondere sulla base delle sue conclusioni.
2. L'assegnazione randomizzata dei pazienti all'uno o all'altro trattamento (o a trattamento o placebo) è fondamentale per questo tipo di studio.
3. L'"allocazione nascosta" fa riferimento al metodo usato per essere certi che i ricercatori non possano sapere a quale gruppo i pazienti saranno assegnati al momento dell'ingresso nello studio. Vi sono studi che hanno dimostrato come, in caso di inadeguata "allocazione nascosta" i ricercatori possano sovrastimare l'effetto fino al 40% in più.
4. Il termine "in cieco" fa riferimento al processo mediante il quale i ricercatori non possono conoscere il trattamento a cui è assegnato un singolo paziente quando ne valutano l'outcome. Ci sono tre possibili livelli: cieco singolo (il paziente non conosce il trattamento che sta ricevendo); doppio cieco: né il clinico né il paziente conoscono il trattamento; in casi piuttosto rari, è presente una tripla cecità (paziente, clinico, analizzatore dei dati). In linea teorica, più alto è il livello di cecità, minore è il rischio di bias dello studio.
5. I pazienti selezionati per partecipare ad uno studio devono essere il più possibile simili fra loro. E' necessario che venga riferita qualsiasi differenza significativa nella composizione dei gruppi oggetto di studio, relativamente a sesso, età, grado di malattia (quando appropriato), background sociale, origine etnica, comorbidità. Questi fattori possono essere considerati nei criteri di inclusione ed esclusione, piuttosto che essere descritti direttamente. L'assenza di riferimento a questo problema, o l'uso di gruppi inappropriati, deve portare all'abbassamento della valutazione dello studio.
6. Se alcuni pazienti ricevono trattamenti addizionali, anche di natura minore o non fisici, ma basati su consigli e *counseling*, questo fatto può potenzialmente influenzare il risultato e invalidarlo. Se i gruppi non sono trattati nello stesso modo, lo studio dovrebbe essere scartato, a meno che non costituisca l'unica evidenza disponibile. Ove lo si usi come unica evidenza, occorre comunque cautela.
7. La misura primaria di outcome deve essere chiaramente definita nello studio. Se ciò non avviene, o lo studio basa le sue conclusioni principali sugli outcome secondari, lo studio andrebbe scartato. Quando le misure di outcome richiedono un certo grado di soggettività, deve essere fornita prova che le misure stesse sono affidabili e che sono state validate prima del loro uso in questo studio.
8. Il numero di pazienti che abbandona lo studio può essere motivo di preoccupazione se è molto alto. Convenzionalmente, si accetta una percentuale del 20%, ma questo valore può variare. Occorre prestare attenzione ai motivi dell'abbandono, oltre che al numero. Ci si aspetta che la frequenza di abbandono sia superiore negli studi che durano molti anni; un tasso elevato di abbandono porta ad un abbassamento della valutazione, ma non alla decisione di scartare lo studio.
9. Nella pratica, è raro che tutti i pazienti assegnati al gruppo di trattamento lo ricevano, o tutti i pazienti assegnati a controllo non lo ricevano. I pazienti possono rifiutare il trattamento, o possono emergere controindicazioni che determinano il passaggio all'altro gruppo. Se va mantenuta la comparabilità dei gruppi attraverso la randomizzazione, l'outcome dei pazienti deve essere analizzato in accordo al gruppo al quale essi erano stati originariamente assegnati, senza tener conto del trattamento che attualmente ricevono (questo processo è noto come analisi per intenzione di trattamento). Se è chiaro che l'analisi non è stata basata su questo principio, lo studio va scartato. Se manca altra evidenza disponibile, lo studio può essere incluso, ma valutato come se fosse uno studio di coorte non randomizzato.
10. Negli studi multicentrici, la convinzione sulla veridicità dei risultati può essere aumentata, se si dimostra che nei vari centri sono stati ottenuti risultati simili.
11. Classificate la qualità metodologica complessiva dello studio, usando come guida lo schema seguente:
 - Alta qualità (++); la maggior parte dei criteri sono rispettati, il rischio di bias è scarso o assente; è improbabile che futuri studi modifichino i risultati raggiunti.
 - Accettabile (+); molti criteri sono rispettati, vi sono però alcuni limiti nello studio, che portano a rischio di bias; è possibile che le conclusioni siano modificate da futuri studi.

- Bassa qualità (0); o la maggior parte dei criteri non è rispettata, o vi sono importanti limiti relativi ad aspetti chiave del disegno dello studio. È molto probabile che le conclusioni siano modificate da futuri studi.

Checklist per Studi di Coorte		
Tradotta da SIGN: https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/ (ultimo accesso 16/10/2020)		
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:		QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:		
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE, CONSIDERA:		
1. Lo studio è veramente di coorte? Se hai dubbi, verifica l'algoritmo sul disegno dello studio disponibile da SIGN e assicurati che tu abbia adottato la checklist corretta per il tipo di studio.		
2. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON È RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE È RILEVANTE completa la checklist.		
Sezione 1: Validità Interna		
In uno studio ben condotto...		Lo studio lo fa?
1.1	Lo studio affronta un quesito appropriato e chiaramente formulato ¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
SELEZIONE DEI PARTECIPANTI		
1.2	I due gruppi studiati sono selezionati da popolazioni che sono simili per tutte le caratteristiche tranne che per il fattore oggetto di studio ²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.3	Lo studio indica quanti dei pazienti eleggibili in ciascun gruppo hanno accettato di partecipare allo studio ³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.4	La probabilità che alcuni dei soggetti eleggibili possano avere l'esito di interesse al momento dell'arruolamento è stata stimata e presa in considerazione nell'analisi ⁴	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.5	Qual è la percentuale di individui o di sottogruppi reclutati in ogni braccio di studio che è uscita dallo studio prima del completamento ⁵	% ____
1.6	E' stata effettuata una comparazione, in ambedue i bracci, tra tutti i partecipanti che hanno completato lo studio e quelli persi al follow up ⁶	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
VALUTAZIONE		
1.7	Gli esiti sono definiti in maniera chiara ⁷	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.8	La valutazione dell'esito è stata effettuata "in cieco" rispetto al fattore di esposizione. Se lo studio è retrospettivo questo può non essere applicabile ⁸	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.9	Laddove non è possibile il "cieco", ci sono indizi che la conoscenza del fattore di esposizione potrebbe avere influenzato la valutazione dell'esito ⁹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.10	Il metodo di valutazione del tipo di esposizione è attendibile ¹⁰	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.11	Sono stati utilizzate evidenze da altri studi per dimostrare che il metodo di valutazione dell'esito è valido e attendibile ¹¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.12	Il livello di esposizione o il fattore prognostico è stato misurato più di una volta nel corso dello studio ¹²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
FATTORI DI CONFONDIMENTO		
1.13	Sono stati identificati e tenuti in considerazione sia nel disegno che nell'analisi i più importanti fattori di confondimento potenziali ¹³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
ANALISI STATISTICA		
1.14	Sono riportati gli intervalli di confidenza? ¹⁴	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Sezione 2: Valutazione globale dello studio		
2.1	Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di errori sistematici o di fattori di confondimento? ¹⁵	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Inaccettabile, da scartare (0) <input type="checkbox"/>

2.2	Tenendo in conto le considerazioni di ordine clinico, la vostra valutazione della metodologia utilizzata e la potenza statistica dello studio, ritenete che ci sia una evidenza chiara di associazione tra esposizione ed esito?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
2.3	I risultati di questo studio sono applicabili direttamente ai pazienti cui è rivolta questa linea guida?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.4	Nota. Riassumere la conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave e citare le aree di incertezza evidenziate nei punti qui sopra.	

Note per la Checklist per Studi di Coorte

1. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.

2. Questo si riferisce al “*selection bias*” (errore sistematico nell’estrazione del campione dalla popolazione dovuto all’assenza di randomizzazione). È importante che i due gruppi selezionati per la comparazione siano il più simili possibile in tutte le caratteristiche, fatta eccezione per l’esposizione al fattore sperimentale o per la presenza di fattori prognostici specifici o di marcatori prognostici rilevanti per lo studio in oggetto.

3. Questo si riferisce al “*selection bias*” (errore sistematico nell’estrazione del campione dalla popolazione dovuto all’assenza di randomizzazione). Il tasso di partecipazione è definito come il rapporto tra il numero dei soggetti partecipanti allo studio ed il numero dei soggetti eleggibili, e dovrebbe essere calcolato separatamente per ogni braccio dello studio. Una differenza rilevante nel tasso di partecipazione tra i due bracci del studio indica che può essersi verificato un bias di selezione di grado significativo e che quindi i risultati dello studio dovrebbero essere considerati con molta cautela.

4. Se in un certo numero di soggetti eleggibili, specie se appartenenti al gruppo non esposto al fattore sperimentale, l’esito di interesse si verifica all’inizio dello studio, allora il risultato finale sarà soggetto al “*performance bias*” (un errore sistematico dovuto a differenze tra i due gruppi nel tipo di trattamenti - intesi in senso lato come terapie, procedure diagnostiche, procedure di follow-up, controlli o comunque esposizione a fattori diversi da quello oggetto di studio). Uno studio ben condotto tenterà di stimare la probabilità del *performance bias* e di tenerne conto nell’analisi dei dati tramite l’utilizzo di studi di sensibilità o di altri metodi.

5. Questo aspetto si riferisce al rischio di “*attrition bias*” (un bias dovuto alla perdita, “*attrition*”, dei soggetti, prima del termine dello studio). Il numero di pazienti che escono prematuramente dallo studio (*dropout*) dovrebbe essere motivo di preoccupazione se il numero è molto alto. Per convenzione, una percentuale di soggetti “*dropout*” fino al 20% è ritenuta accettabile, ma negli studi osservazionali di lunga durata ci si può attendere una percentuale superiore. Il giudizio di degradare o rigettare lo studio per l’elevato numero di soggetti che lo hanno prematuramente interrotto deve tenere conto delle ragioni dei *dropout* e di valutare se i tassi di *dropout* sono comparabili tra il gruppo degli esposti e quello dei non esposti. Se nello studio vengono riportate le modalità con cui sono stati seguiti nel tempo i soggetti dopo l’uscita prematura dallo studio, questo può essere considerato come un indicatore di studio ben condotto.

6. Per considerare validi i risultati dello studio è essenziale che i partecipanti siano realmente rappresentativi della popolazione da cui provengono. È sempre possibile che i partecipanti che escono prematuramente dallo studio differiscano in qualche aspetto significativo da quelli che rimangono nello studio. In uno studio ben condotto si cercherà di identificare queste differenze, sia nel gruppo degli esposti che in quello dei non esposti. Questo aspetto si riferisce al rischio di “*attrition bias*” (un bias dovuto alla perdita, “*attrition*”, dei soggetti, prima del termine dello studio). Ogni differenza non spiegata dovrebbe condurre ad utilizzare con cautela i risultati dello studio.

7. Questo si riferisce al rischio di “*detection bias*” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito). Una volta arruolati nello studio i soggetti dovrebbero essere seguiti fino a che non si verifica l’esito o l’evento specificato. Ad esempio, in uno studio sugli effetti dell’esercizio fisico sulla

mortalità per cause cardiovascolari negli uomini di mezza età, i partecipanti dovrebbero essere seguiti fino alla morte o fino al raggiungimento di una età prespecificata. Se gli esiti ed i criteri per misurarli non sono ben definiti, lo studio dovrebbe essere rifiutato.

8. Questo si riferisce al rischio di “*detection bias*” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito). Se il valutatore è “in cieco” rispetto a quali soggetti sono esposti al fattore sperimentale e a quali non lo sono, la probabilità che i risultati siano esenti da errori sistematici è aumentata significativamente. Pertanto, gli studi in cui viene adottato questo accorgimento dovrebbero essere considerati di valore superiore a quelli in cui non lo è, o non lo è in misura adeguata.

9. Questo si riferisce al rischio di “*detection bias*” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito). Il cieco non è possibile in molti studi. Al fine di valutare l’entità del rischio di bias di qualsiasi tipo, potrebbe essere utile comparare le modalità di valutazione degli effetti utilizzate nei due gruppi. Ad esempio: la frequenza con cui vengono effettuate le osservazioni nei gruppi, chi effettua le osservazioni, il grado di dettaglio e di completezza delle osservazioni. Se le modalità di valutazione degli effetti sono comparabili tra i due gruppi, i risultati possono essere considerati con maggiore fiducia.

10. Questo si riferisce al rischio di “*detection bias*” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito). Un studio ben condotto dovrebbe riportare come è stato misurato il grado di esposizione ai fattori prognostici, o la loro presenza o la presenza di marcatori prognostici. Di qualsiasi tipo siano le misure utilizzate, dovrebbero comunque essere sufficienti a stabilire con chiarezza se i partecipanti hanno o non hanno ricevuto il fattore sperimentale e l’intensità di tale esposizione, o se hanno o non hanno un particolare fattore o marcatore prognostico. Se le misure utilizzate sono attendibili e descritte in maniera chiara, la fiducia nella qualità dello studio dovrebbe aumentare.

11. Questo si riferisce al rischio di “*detection bias*” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito). Le misure utilizzate per l’outcome primario dovrebbero essere riportate con chiarezza nello studio. Se le misure utilizzate per l’outcome non sono definite o se lo studio basa le sue conclusioni principali su outcome secondari, lo studio dovrebbe essere rifiutato. Negli studi in cui le misure dell’outcome sono soggettive, anche in parte molto limitata, dovrebbero essere riportate le evidenze che dimostrano che le misure utilizzate sono attendibili e sono state validate prima dell’utilizzo nel studio in oggetto.

12. Questo si riferisce al rischio di “*detection bias*” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito). La fiducia nella qualità dei dati dovrebbe essere incrementata se il livello di esposizione al fattore sperimentale è stato misurato più di una volta nel corso dello studio. E’ preferibile che la valutazione indipendente sia stata effettuata da più di un investigatore.

13. Un fattore di confondimento è la distorsione della relazione tra l’esposizione e l’esito, provocata da un altro fattore che è associato sia con l’esposizione che con l’outcome. La possibile presenza di fattori di confondimento è una delle ragioni principali per cui gli studi osservazionali non sono graduati come fonti di valore più elevato nella graduatoria delle fonti di evidenze. Il rapporto dello studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori di confondimento sono stati presi in considerazione, e come sono stati misurati o presi in esame nell’analisi dei dati. In base alla valutazione clinica si dovrebbe giudicare se sono stati presi in considerazione tutti i probabili fattori di confondimento. Se le misure utilizzate per valutare i fattori di confondimento sono considerate inadeguate, lo studio dovrebbe essere degradato o rifiutato, in base a quanto si ritiene grave il rischio di fattori di confondimento. Uno studio che non prende in considerazione la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere rifiutato.

14. Gli intervalli di confidenza sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per differenziare uno studio non conclusivo da uno studio che non dimostra effetti. Gli studi che riportano un valore singolo senza misurazione della precisione dovrebbero essere considerati con estrema cautela.

15. Misurare la qualità metodologica complessiva dello studio utilizzando il seguente sistema:

- Elevata Qualità (++) : soddisfatta la maggioranza dei criteri. Poco o nessuno rischio di bias. Risultati difficilmente modificabili da ricerche future.
- Accettabile (+) : soddisfatta la maggioranza dei criteri. Alcuni difetti nello studio, con associato rischio di errori sistematici. Le conclusioni potrebbero essere modificate da studi futuri.

- Bassa qualità (0): o la maggioranza dei criteri non è soddisfatta, o difetti importanti correlati ad aspetti chiave del disegno dello studio. E' probabile che le conclusioni verranno modificate da studi futuri.

Checklist per Studi Caso-Controllo		
Tradotta da SIGN: https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/ (ultimo accesso 16/10/2020)		
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:		QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:		
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE:		
Prima di completare questa checklist, considerare se il lavoro è rilevante relativamente al quesito chiave. Analizzare utilizzando PICO (Paziente/Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome). SE NO elimina lo studio (dare ragione di seguito). SE SI completare la lista di controllo.		
Motivi per cui lo studio è stato scartato:		
a) non è rilevante per il quesito chiave		
b) altri motivi (specificare):		
Sezione 1: Validità Interna		
In uno studio Caso-Controllo ben condotto...		Lo studio lo fa?
1.1	Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata ¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
SELEZIONE DEI PAZIENTI		
1.2	Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili ²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.3	Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli ³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.4	Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli)? ⁴	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.5	Si fa un confronto fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze ⁵	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.6	I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli ⁶	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.7	E' asserito in modo chiaro che i controlli sono non-casi ⁷	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
VALUTAZIONE		
1.8	Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull'esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi ⁸	% ____ <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.9	Lo stato di esposizione è misurato in maniera standard, affidabile e valida? ⁹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
CONFONDIMENTO		
1.10	I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi ¹⁰	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
ANALISI STATISTICA		
1.11	Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza ¹¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Sezione 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO		
2.1	Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento? ¹²	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Inaccettabile, da scartare (0) <input type="checkbox"/>
2.2	Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
2.3	I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.4	Note. Riassumi le conclusioni degli autori. Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.	

Note per la Checklist per Studi Caso-Controllo

1. A meno che nel rapporto della revisione non sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.
2. I partecipanti allo studio possono essere scelti dalla popolazione target (tutti gli individui a cui potrebbero essere applicati i risultati dello studio), la popolazione di origine (un sottoinsieme definito della popolazione target da cui vengono selezionati i partecipanti), o da un pool di soggetti eleggibili (un gruppo ben definito e contato scelto dalla popolazione di origine). Se lo studio non include chiare definizioni della popolazione di origine deve essere rifiutato.
3. Tutti i criteri di selezione e di esclusione dovrebbero essere applicati allo stesso modo ai casi e controlli. In caso contrario si può introdurre un grado significativo di distorsione nei risultati dello studio.
4. Le differenze tra la popolazione eleggibile e i partecipanti sono importanti, in quanto possono influenzare la validità dello studio. Un tasso di partecipazione può essere calcolato dividendo il numero dei partecipanti allo studio per il numero di soggetti ammissibili. È più utile se calcolato separatamente per casi e controlli. Se il tasso di partecipazione è basso, o vi è una grande differenza tra i due gruppi, i risultati dello studio potrebbero essere invalidati a causa di differenze tra i partecipanti e non partecipanti. In queste circostanze, lo studio dovrebbe essere declassato, e rifiutato se le differenze sono molto grandi.
5. Anche se i tassi di partecipazione sono comparabili e accettabili, è ancora possibile che i partecipanti selezionati per fungere da casi o controlli possano differire da altri membri della popolazione di origine in qualche modo significativo. Uno studio caso-controllo ben condotto esaminerà i campioni dei non partecipanti tra la popolazione di origine per assicurare che i partecipanti costituiscano un campione realmente rappresentativo.
6. Il metodo di selezione dei casi è di importanza fondamentale per la validità dello studio. I ricercatori devono essere certi che i casi sono veramente casi, ma devono bilanciare questo con la necessità di garantire che i casi ammessi nello studio sono rappresentativi della popolazione eleggibile. I problemi coinvolti nella selezione dei casi sono complessi, e dovrebbero idealmente essere valutati da esperti nel progetto di studi caso-controllo. Se lo studio non fa commenti su come sono stati selezionati i casi, è probabilmente più sicuro rifiutarlo come fonte di evidenza.
7. Così come è importante assicurarsi che i casi sono veri casi, è importante assicurarsi che i controlli non abbiano l'esito in esame. I soggetti di controllo dovrebbero essere scelti in modo che le informazioni sullo stato di esposizione possa essere ottenuta o valutata in modo simile a quello utilizzato per la selezione dei casi. Se i metodi di selezione dei controlli non sono descritti, lo studio dovrebbe essere respinto. Se si utilizzano diversi metodi di selezione per i casi e controlli lo studio dovrebbe essere valutato da un esperto nel progetto di studi caso-controllo.
8. Se c'è una possibilità che la valutazione dei casi possa essere influenzata dalla conoscenza dello stato di esposizione, la valutazione di qualsiasi associazione rischia di avere un bias. Uno studio ben condotto dovrebbe tenere conto di questo nella fase di progettazione.
9. Le misure di outcome primari utilizzate devono essere chiaramente indicate nello studio. Se le misure di outcome non sono indicate, oppure lo studio basa le sue conclusioni sui risultati secondari, lo studio dovrebbe essere respinto. Qualora le misure di outcome richiedano un certo grado di soggettività, andrebbe dimostrato che le misure utilizzate sono affidabili e che sono state convalidate prima del loro utilizzo nello studio.
10. Il confondimento è la distorsione di un legame tra l'esposizione e l'esito dovuta ad un altro fattore che è associato sia all'esposizione che all'esito. L'eventuale presenza di fattori di confondimento è uno dei principali motivi per cui gli studi osservazionali non sono più ben valutati come fonte di prova. Lo studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori confondenti sono stati considerati, e il modo in cui sono stati valutati nell'analisi. Un giudizio clinico dovrebbe essere applicato per valutare se tutti i probabili fattori confondenti sono stati considerati. Se le misure utilizzate per affrontare il confondimento sono considerate insufficienti, lo studio dovrebbe essere declassato o respinto. Uno studio che non affronta la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere respinto.

11. I limiti di confidenza sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per distinguere tra uno studio inconcludente e uno studio che non mostra alcun effetto. Gli studi che riportano un singolo valore, senza valutazione della precisione, devono essere trattati con estrema cautela.

12. Valutare la qualità metodologica generale dello studio, utilizzando il seguente schema come guida: alta qualità (++): La maggior parte dei criteri sono soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias. E' improbabile che i risultati cambieranno con ulteriori ricerche. Accettabile (+): La maggior parte dei criteri soddisfatti. Alcuni difetti nello studio con un rischio associato di bias, le conclusioni potrebbero cambiare alla luce di ulteriori studi. Bassa qualità (0): o la maggior parte dei criteri non soddisfatti, o difetti significativi nella progettazione di studio. Conclusioni che possono cambiare alla luce di ulteriori studi.

Checklist per Studi di Accuratezza Diagnostica <i>Tradotta da SIGN (https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/ - ultimo accesso 16/10/2020) e basata sul lavoro del gruppo di ricerca QUADAS2 presso l'Università di Bristol (http://www.bris.ac.uk/quadas/).</i>		
IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista, pagine)		
ARGOMENTO LINEA GUIDA:		QUESITO CLINICO:
Checklist completata da:		
PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE, CONSIDERA:		
1. Lo studio è davvero uno studio dell'accuratezza diagnostica? Dovrebbe confrontare un test diagnostico specifico con un altro, e non un documento generale o un commento sulla diagnosi.		
2. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON E' RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE E' RILEVANTE completa la checklist.		
Motivo del rifiuto: 1. Documento non pertinente alla domanda chiave <input type="checkbox"/> 2. Altro motivo <input type="checkbox"/> (specificare):		
Sezione 1: Selezione dei partecipanti		
Rischio di bias		
<i>In uno studio diagnostico ben condotto...</i>		<i>Lo studio lo fa?</i>
1.1	È stata arruolata una sequenza consecutiva o una selezione casuale di pazienti ¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.2	È stato evitato un disegno di studio caso-controllo ²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.3	Sono state evitate esclusioni inappropriate ³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
Applicabilità		
1.4	I pazienti inclusi e il contesto clinico corrispondono al quesito clinico ⁴	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
Sezione 2: Index test (test indice)		
Rischio di bias		
<i>In uno studio diagnostico ben condotto...</i>		<i>Lo studio lo fa?</i>
2.1	I risultati del test indice vengono interpretati senza conoscere i risultati del <i>reference standard</i> ⁵	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
2.2	Se viene utilizzata una soglia, questa è stata specificata in anticipo ⁶	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
Applicabilità		
2.3	Il test indice, il suo utilizzo e la sua interpretazione sono simili a quelli utilizzati nella pratica clinica con la popolazione target della linea guida ⁷	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
Sezione 3: Reference Standard		
Rischio di bias		
<i>In uno studio diagnostico ben condotto...</i>		<i>Lo studio lo fa?</i>
3.1	È probabile che il <i>reference standard</i> identifichi correttamente la condizione target ⁸	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
3.2	I risultati del <i>reference standard</i> vengono interpretati senza conoscere i risultati del test indice ⁹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
Applicabilità		
3.3	La condizione target definita dal <i>reference standard</i> corrisponde a quella rilevata nella popolazione target della linea guida ¹⁰	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
Sezione 4: Flusso e tempi dello studio		
Rischio di bias		
<i>In uno studio diagnostico ben condotto...</i>		<i>Lo studio lo fa?</i>
4.1	C'è un intervallo appropriato tra il test dell'indice e lo standard di riferimento ¹¹	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
4.2	Tutti i pazienti ricevono lo stesso <i>reference standard</i> ¹²	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>

4.3	Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati inclusi nell'analisi ¹³	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
Sezione 5: Valutazione globale dello studio		
5.1	Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di bias? ¹⁴	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Inaccettabile, da scartare (0) <input type="checkbox"/>
5.2	Qual è la tua valutazione dell'applicabilità di questo studio alla nostra popolazione target?	Direttamente applicabile <input type="checkbox"/> Qualche problema di adattabilità <input type="checkbox"/> (spiegare nelle note seguenti)
5.3	Note. Riassumere le conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave.	

Note per la Checklist per Studi di Accuratezza Diagnostica

1. Gli studi dovrebbero arruolare tutti i pazienti eleggibili sospettati di avere la condizione target durante un periodo specificato, oppure un campione casuale di tali pazienti. Il punto essenziale è che gli investigatori non dovrebbero avere la libertà di scelta su quali singoli pazienti sono o non sono inclusi.
2. Esistono prove del fatto che gli studi che confrontano i pazienti con malattia nota con un gruppo di controllo senza la condizione tendono a esagerare l'accuratezza diagnostica.
3. Esclusioni inappropriate possono comportare sopravvalutazioni (ad esempio escludendo pazienti "difficili da diagnosticare") o sottostime (ad esempio escludendo pazienti con "campanelli di allarme" che suggeriscono la presenza di malattia) del grado di accuratezza diagnostica.
4. I pazienti inclusi nello studio devono corrispondere alla popolazione target della linea guida in termini di gravità della condizione target, caratteristiche demografiche, presenza di diagnosi differenziale o comorbilità, impostazione dello studio e protocolli di test precedenti.
5. Questo è simile al problema dell'"acceciamento" negli studi di intervento. Il test indice deve sempre essere eseguito prima o da un distinto investigatore senza alcuna conoscenza dell'esito del *reference standard*.
6. Un bias può essere introdotto se viene impostato un livello di soglia successivamente alla raccolta dei dati. Qualsiasi soglia minima deve essere specificata all'inizio dello studio.
7. Le variazioni nella tecnologia, nell'esecuzione o nell'interpretazione del test (ad es. l'uso di una frequenza del trasduttore ad ultrasuoni più elevata) possono influenzare le stime dell'accuratezza diagnostica.
8. Le stime dell'accuratezza del test si basano sul presupposto che lo standard di riferimento sia sensibile al 100% (= diagnostica con precisione la condizione target).
9. Questo è simile alla domanda 2.1, ma in questo caso si tratta di assicurarsi che il *reference standard* venga applicato senza alcuna conoscenza preliminare dell'esito dei test precedenti.
10. La definizione della condizione target utilizzata durante il test del *reference standard* può differire da quella utilizzata in setting diversi; ad esempio, i livelli di soglia utilizzati nelle colture di laboratorio possono differire.
11. Il test indice e il *reference standard* devono essere eseguiti il più vicino possibile nel tempo, altrimenti i cambiamenti nelle condizioni del paziente potrebbero invalidare i risultati.
12. In alcuni casi la scelta del *reference standard* può essere influenzata dall'esito del test indice o dall'urgenza della necessità di diagnosi. L'uso di diversi standard di riferimento può portare a sovrastimare sia la sensibilità che la specificità.
13. Non includere tutti i pazienti nell'analisi può portare a bias in quanto potrebbero esserci alcune differenze sistematiche tra quelli persi al follow-up e quelli analizzati.

14. Valutare la qualità metodologica complessiva dello studio, utilizzando come guida quanto segue:
- Alta qualità** (++) : Maggioranza dei criteri soddisfatti. Poco o nessun rischio di bias. È improbabile che i risultati vengano modificati da ulteriori ricerche. **Accettabile** (+) : la maggior parte dei criteri è stata soddisfatta. Presenza di alcuni difetti nello studio con un associato rischio di bias, le conclusioni possono cambiare alla luce di ulteriori studi. **Bassa qualità** (0) : la maggior parte dei criteri non è soddisfatta o presenza di difetti significativi relativi agli aspetti chiave della progettazione dello studio. Le conclusioni potrebbero cambiare alla luce di ulteriori studi.

Appendice 3

GIUDIZI PONDERATI

CAPITOLO TUMORI VASCOLARI (34 Quesiti totali)

Emangiomi infantili (26 Quesiti)

Quesito 1: Giudizio ponderato non presente in quanto la raccomandazione è stata importata dalla LG SISAV 2015.

Giudizio ponderato	
Quesito 2: Nei bambini con sospetto clinico di emangioma (P), quali esami (I/C) sono accurati per la diagnosi radiologica (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
<i>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</i>	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati 4 review non sistematiche (narrative) e 5 serie di casi retrospettiva. Quando necessaria, l'ecografia è l'esame di prima scelta. La Risonanza Magnetica è indicata per la valutazione dell'estensione di malattia e per la diagnosi differenziale soprattutto per le lesioni profonde che non possono essere valutate clinicamente. L'elastasonografia può supportare l'ecografia nella valutazione degli emangiomi.	4 2019_Insights Imaging_Wildgruber 2019_Radiol Med_Tomà 2019_Journal of Ultrasound_Esposito 2017_Pediatr Radiol_Johnson 3 2020_J Dermatol_Gong 2019_Ophthalmic Plast Reconstr Surg_Jamshidian-Tehrani 2019_J Ultrasound Med_Fernandez 2018_Pediatr Radiol_Waelti 2017_Int J Pediatr Otorhinolaryngol_Weber 2017_Int J Dermatol_Rotter
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	

<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi infantili e congeniti e la relativa semeiotica ecografica</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi di emangioma infantile e congenito nei casi clinicamente sospetti e/o incerti attraverso la diagnostica differenziale tra le metodiche non invasive (in primo luogo ecografia).</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Possibile diagnosi tardiva per eventuale inesperienza dell'operatore; metodica ecografica è operatore dipendente.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Completamente fattibile</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>L'eco-color-Doppler è lo strumento diagnostico di prima scelta per gli emangiomi con diagnosi clinica incerta.</p>	<p>Raccomandazione forte, livello di evidenza 3</p>

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Possibilità dell'uso del mezzo del contrasto ecografico attraverso cui sarà possibile eseguire sia valutazioni di emodinamica pre-terapeutiche che quantitative della riduzione della vascolarizzazione in fase post-terapeutica

Giudizio ponderato	
Quesito 3: Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli (P), l'eco-doppler (I) è un esame accurato per la diagnosi di emangiomatosi epatica (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 3 sono stati individuati: 1 linea guida americana, 1 review non sistematica (narrativa), 1 studio osservazionali retrospettivo caso-controllo e 1 review retrospettiva. Jacobas definisce delle linee guida per la diagnosi e il management degli emangiomi attraverso un consenso multidisciplinare di esperti basato sulla letteratura. Xu riporta che l'associazione della clinica con l'ecografia è sufficiente per la diagnosi di emangiomi epatici senza dovere ricorrere a metodiche imaginig di secondo livello. El-Ali et al riporta l'utilità dell'ecografia con mezzo di contrasto per la diagnosi degli emangiomi epatici	4 2020_Eur J of Pediatr_Zavras 2018_J Pediatr_Iacobas 3 2018_Clinical Imaging_Xu 2020_AMJ_El Ali
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none">• <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i>• <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i>• <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i>• <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi epatici infantili e congeniti e la relativa semeiotica radiologica	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	

Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi ecografica di emangiomasosi epatica nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli senza dovere ricorrere a metodiche di secondo livello come la TC/RM, maggiormente costose e che richiedono esposizione a radiazione ionizzante (TC), anestesie per il maggiore tempo di acquisizione dell'esame (RM).	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Possibile diagnosi tardiva per eventuale inesperienza dell'operatore; metodica ecografica è operatore dipendente.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Completamente fattibile	
8. Raccomandazione	
Nei bambini con emangiomi infantili cutanei multipli, l'ecodoppler è l'esame più indicato per la diagnosi di emangiomasosi epatica.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2-
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno.	

Giudizio ponderato	
Quesito 4: Nei bambini con emangiomasosi epatica diffusa o con emangioma cutaneo di grandi dimensioni (P) quali esami diagnostici (I/C) sono accurati per identificare la presenza di eventuali complicanze (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza

Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letterature 1 studio osservazionale retrospettivo e 2 case report che hanno riportato l'importanza dell'imaging ecografico per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomi congeniti cutanei ed epatico. In particolare Waelti identifica il pattern ecografico "venous like" associato al rischio di scompenso cardiaco e i pattern "venous like" e "venous ectasia" associati a rischio di sanguinamento.	3 2018_Pediatr Radiol_Waelti 2017_Interv Neuroradiol_Shah 2018_BMJ Case Report_Lewis 4 2018_J Pediatr_Iacobas
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Stabilire un attento monitoraggio e/o trattamento delle lesioni a rischio imaging di complicanze.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Complicanze (sanguinamento, ulcerazione o scompenso cardiaco)	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Considerando la non invasività, semplicità di utilizzo e ampia disponibilità tra le strutture, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Fattibile	

8. Raccomandazione	
L'eco-color-Doppler epatico è indicato come metodica di imaging di scelta per l'identificazione di eventuali complicanze nei bambini con emangiomatosi epatica diffusa o con emangioma cutaneo di grandi dimensioni.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 5: Nei bambini con emangioma cutaneo infantile segmentario (P) quale esame diagnostico (I/C) è accurato per evidenziare localizzazioni profonde e/o eventuali anomalie malformative associate (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 5 sono stati individuati in letteratura 2 studi osservazionali retrospettivi, 1 review non sistematica (narrativa) e 1 case report con review della letteratura con riferimento ad emangiomi della regione orbitaria e parotideale e alle forme sindromiche (PHACEs e LUMBAR/SACRAL). Anche se l'ecografia è l'esame di prima istanza, la RM è la più informativa per valutare il coinvolgimento profondo	3 2017_Int J Pediatr Otorhinolaryngol_Weber 2019_Orbit_Albanese 2019_Actas Dermosifiliogr_Subiabre-Ferrer 4 2018_An Bras Dermatol_Rotter
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	

<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Corretto management degli emangiomi cutanei a localizzazione profonda e delle forme sindromiche	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Ritardo diagnostico.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Anche se il principale svantaggio della RM è il costo e la necessità di un'anestesia, l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Fattibile anche se non sempre ampiamente disponibile nell'intero contesto nazionale	
8. Raccomandazione	
La RM è indicata come metodica imaging di scelta per evidenziare localizzazioni profonde e/o eventuali anomalie associate nei bambini con emangioma cutaneo infantile.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 6. Nei pazienti con diagnosi clinica incerta di tumore vascolare (P), quali indagini radiologiche sono necessarie (I/C) per la diagnosi differenziale con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 6 sono stati individuati: 1 review non sistematica (narrativa), 1 pictorial essay e 3 studi osservazionali retrospettivi. L'eco-color-Doppler è la metodica di prima scelta, in particolare per le lesioni superficiali, per ampia disponibilità, bassi costi,	3 2019_J Vasc Surg Venous Lymphat Disord_Ding 2019_JCAT_Saito 2018_J AAPOS_Kralik

<p>assenza di radiazioni ionizzanti e di sedazione per i bambini. In particolare, Tomà riporta la diagnosi differenziale delle lesioni dei tessuti molli in funzione dei pattern ecografici.</p> <p>La RM, per i potenziali rischi legati alla sedazione/anestesia generale e quelli emergenti per l'accumulo di mezzi di contrasto, è la metodica di seconda scelta, da eseguire in caso di esame ecografico non diagnostico.</p> <p>In particolare Kralik e Saito sottolineano l'utilità in RM delle sequenze in diffusione per la diagnosi differenziale tra emangiomi infantili e tumori maligni dei tessuti molli nei pazienti pediatrici.</p>	<p>4 2019_Radiol Med Tomà 2020_Can Assoc Radiol J_Zaltsberg</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Vi è coerenza tra gli studi analizzati.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Il beneficio della raccomandazione è di offrire la diagnosi radiologica differenziale per i casi clinicamente sospetti e/o incerti.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Diagnosi errata/Ritardo diagnostico/Errato management</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Impatto significativo sul paziente</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Fattibile</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	

L'eco-color-Doppler e la RM sono indicati come metodiche imaging necessarie per la diagnosi differenziale dei tumori vascolari con le altre anomalie vascolari e/o lesioni dei tessuti molli	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi analizzati consentono di formulare una raccomandazione forte a favore dell'intervento proposto perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 7. Nei pazienti con sospetto tumore vascolare (P), sono indicati l'esame istologico (I) o esami di imaging (C) ai fini diagnostici (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Limitatamente alle lesioni vascolari a sede mammaria in una casistica retrospettiva di 27 pazienti c'è la necessità di ricorrere all'esame istologico non essendo i dati clinici e per immagini dirimenti tra lesioni benigne e maligne.	3 Mantilla, Jose G.; Koenigsberg, Tova; Reig, Beatriu; Shapiro, Nella; Villanueva-Siles, Esperanza; Fineberg, Susan- Core Biopsy of Vascular Neoplasms of the Breast Pathologic Features, Imaging, and Clinical Findings The American journal of surgical pathology 2016; 10(49): 1424-1434
In uno studio retrospettivo su 15 pazienti con lesione renale l'imaging preoperatorio non sembra essere in grado di differenziare con certezza gli emangiomi renali da tumori renali maligni.	3 Sternberg, Itay A.; Katz, Benjamin F.; Baldinger, Lauren; Mano, Roy; Paz, Gal E. Keren; Bernstein, Melanie; Akin, Oguz; Russo, Paul; Karlo, Christoph- Can renal hemangiomas be diagnosed preoperatively? -Isr Med Assoc J 2015; 17(3): 157-160
In pazienti con noduli polmonari l'esame istologico/immunocitochimico con orceina, CD31 e citocheratina permette di differenziare l'emangioma capillare solitario dal carcinoma polmonare in fase precoce con maggiore accuratezza rispetto alla TAC.	Hsieh, Min-Shu; Lee, Yi-Hsuan; Lin, Mong-Wei; Chen, Jin-Shing - Solitary pulmonary capillary hemangioma: An under-recognized pulmonary lesion mimicking early lung cancer on computed tomography images. - Lung Cancer 2018; 124: 227-232
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
La risonanza magnetica o altri esami di imaging non sembrano poter sostituire l'esame istologico nella diagnostica dei tumori vascolari rispetto a neoplasie di altra natura, riccamente vascolarizzate. Solamente negli emangiomi atipici vertebrali la risonanza magnetica sembra rivestire un ruolo significativo.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	

<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Non applicabile.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Rischio di invasività per l'esame istologico a fronte della certezza diagnostica rispetto ad esami di imaging.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Sanguinamento in sede di biopsia.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Limitati e non segnalati negli articoli esaminati.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
In Centri attrezzati per le differenti sedi di prelievo con istologi esperti nel settore.	
8. Raccomandazione	
L'esame istologico rappresenta un utile ausilio alla clinica e alle indagini di imaging per differenziare le lesioni vascolari benigne dalle lesioni maligne.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> La raccomandazione appare debole perché deriva da studi retrospettivi su casistiche limitate.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Necessità di studi prospettici su casistiche più numerose con confronto diretto tra le differenti indagini diagnostiche.	

Giudizio ponderato
Quesito 8. Nei pazienti da sottoporre ad esame istologico per sospetto di tumore vascolare (P), quali colorazioni istochimiche/immunocitochimiche sono necessarie (I/C) ai fini diagnostici (O)?
Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La determinazione immunocitochimica per FOSB è specifica e sensibile per la diagnosi istologica dell'emangioma epitelioido e del emangioendotelioma pseudomiogenico, ed è pertanto utile per la diagnosi differenziale con entità istologicamente simili (il nodulo angiomatico epitelioido cutaneo, emangioendotelioma epitelioido, l'angiosarcoma, l'angiosarcoma epitelioido ed il sarcoma epitelioido).	2- Shintaro Sugita, Hiroshi Hirano, Noriaki Kikuchi, Terufumi Kubo, Hiroko Asanuma, Tomoyuki Aoyama, Makoto Emori and Tadashi Hasegawa - Diagnostic utility of FOSB immunohistochemistry in pseudomyogenic hemangioendothelioma and its histological mimics- Sugita et al. Diagnostic Pathology (2016) 11:75 2- Yin P. Hung, Christopher D.M. Fletcher and Jason L. Hornick- FOSB is a Useful Diagnostic Marker for Pseudomyogenic Hemangioendothelioma Am J Surg Pathol 2017;41:596–606 2- Ana Ortins-Pina, Mar Llamas-Velasco, Sara Turpin, Luís Soares-de-Almeida, Paulo Filipe, Heinz Kutzner - FOSB immunoreactivity in endothelia of epithelioid hemangioma (angiolympheoid hyperplasia with eosinophilia) - J Cutan Pathol. 2018;45:395–402.
La determinazione immunocitochimica per Myc è molto specifica e poco sensibile per la diagnosi istologica degli angiosarcomi secondari della mammella ed è associata a prognosi infausta (Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression). Gli angiosarcomi de novo ad alto grado hanno una espressione immunocitochimica di Myc maggiore rispetto a quelli di basso grado (MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: practical considerations based on a single institutional experience)	2- C. Fraga-Guedes ¹ , S. Andre, M. G. Mastropasqua, E. Botteri, A. Toesca, R. M. Rocha, N. Peradze, N. Rotmensz, G. Viale ³ , P. Veronesi, H. Gobbi- Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression- Breast Cancer Res Treat (2015) 151:131–140 2- Aaron M. Udager, Martin K. Ishikawa, David R. Lucas, Jonathan B. Mchugh And Rajiv M. Patel- MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: practical considerations based on a single institutional experience)- Pathology (December 2016) 48(7), pp. 697–704
La determinazione immunocitochimica per CAMTA1 è altamente specifica e sensibile per la diagnosi istologica di emangioendotelioma epitelioido.	3 Leona A. Doyle, Christopher D.M. Fletcher, and Jason L. Hornick, - Nuclear Expression of CAMTA1 Distinguishes Epithelioid Hemangioendothelioma From Histologic Mimics - Am J Surg Pathol 2016; 40:94–102
All'elenco degli emangiomi si aggiunge una nuova entità caratterizzata clinicamente da placche poichilodermiche ed istologicamente da una proliferazione vascolare "a banda" nel derma superficiale.	3 Kristina Semkova, Richard Carr, Mark Grainger, Ruth Green, Areti Makrygeorgou, Luisa Motta, John Newsham, Caroline Owen, Joanne Sillars, Saleem Taibjee and Eduardo Calonje -

	Poikilodermatous plaque-like hemangioma: Case series of a newly defined entity - J Am Acad Dermatol 2019;81:1257-70
La determinazione immunocitochimica per GLUT-1 è importante per la diagnosi di emangiomi infantili del cavo orale	3 An update of 77 cases diagnosed as oral hemangiomas based on GLUT-1 Positivity
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sì	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Miglioramento dell'accuratezza diagnostica.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Assenza di danni al paziente.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Non applicabile	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
In generale fattibili in tutti le Strutture di Anatomia Patologica.	
8. Raccomandazione	
Si raccomandano indagini immunocitochimiche per definire la diagnosi dei tumori vascolari. Il marcatore GLUT-1 è di grande ausilio nella diagnostica dell'emangioma infantile, indipendentemente dalla sede. Gli anticorpi FASD, il MYC e	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-

CAMTA1 sono utili per la diagnosi istologica rispettivamente dell'emangioendotelioma pseudomiogenico, dell'angiosarcoma (in particolare post-radioterapia) e dell'emangioendotelioma epitelioido.	
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Studi prospettici su casistiche su più casi.	

Quesito 9: Giudizio ponderato non presente in quanto la raccomandazione è stata importata dalla LG SISAV 2015.

Giudizio ponderato	
Quesito 10. Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze (P) Nel trattamento di prima linea, il propranololo orale (I) ha dimostrato maggior efficacia e sicurezza(O) rispetto ai corticosteroidi orali (C)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 10 sono stati individuati in letteratura una metanalisi e un trial clinico randomizzato che descrivevano pazienti con EI e che hanno riportato i seguenti risultati: La metanalisi di Yang mostra che il propranololo orale è superiore ad ogni altro trattamento per gli EI e può essere utilizzato come terapia di prima linea ad un dosaggio di 2 mg/kg/die. Sono inclusi anche trial non randomizzati e studi di coorte data la limitatezza del campione. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e metanalisi, con i seguenti risultati: alta qualità ++ Il TCR di Kim mostra che il propranololo non è inferiore allo steroide nell'effetto terapeutico sugli EI. Lo studio non è in doppio cieco. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per studi randomizzati, con i seguenti risultati: qualità accettabile +	1++ Hao Yang, Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies, World Journal of Pediatrics (2019) 15:546–558, 1+ Kyu Han Kim, Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma A Randomized Clinical Trial. 2017 JAMA
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	

Si	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il trattamento degli EI con propranololo topica ha dimostrato di non essere inferiore a quello con steroide e di avere una maggiore efficacia e un minore incidenza di complicanze	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessuno	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Si	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Si	
8. Raccomandazione	
Nei bambini con emangioma infantile a rischio di complicanze il propranololo orale è il trattamento di prima linea poiché ha dimostrato maggior efficacia e sicurezza rispetto ai corticosteroidi orali	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Il trattamento degli EI con propranololo ha dimostrato di avere efficacia superiore a quello con steroide e una minore incidenza di complicanze. Gli effetti collaterali sono noti ma controllabili e transitori.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sono necessari ulteriori studi randomizzati su larga scala.	

Giudizio ponderato
Quesito 11. Per ridurre il rischio di complicanze (O) nel neonato/lattante con emangioma infantile (P) è indicata l'educazione dei genitori alla conoscenza della storia naturale degli EI e l'educazione terapeutica per la gestione domiciliare dell'eventuale terapia con propranololo (I)?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>

<p>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</p>	Livello di evidenza
<p>Per rispondere al Quesito 11 sono state analizzate le linee guida americane, che affermano che l'educazione terapeutica dei genitori aumenta l'aderenza alla terapia e migliora la gestione domiciliare. L'educazione dovrebbe comprendere spiegazioni sulla patologia e la sua storia naturale, le potenziali complicanze e la sua evoluzione. Qualora si renda necessaria una terapia, lo specialista dovrebbe educare i genitori sul farmaco, il dosaggio, i possibili eventi avversi e la durata attesa del trattamento, anche servendosi dell'ausilio di un foglio informativo. Le evidenze sono state valutate mediante l'AGREE Reporting Checklist 2016 per le linee guida con i seguenti risultati: concordanza delle evidenze in merito alla necessità di educare i genitori dei pazienti affetti da EI.</p>	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>L'evidenza analizzata è concorde anche con il parere degli esperti.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Si.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>No.</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>I benefici superano i danni nell'attuazione di strategie di educazione.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Nessuno.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>L'intervento è accettabile per i genitori e i pazienti, anzi migliora la gestione domiciliare, riducendo gli accessi ambulatoriali o ospedalieri.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i></p>	

<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Sì, in centri di riferimento.	
8. Raccomandazione	
Per ridurre il rischio di complicanze nel neonato/lattante con emangioma infantile è indicata la formazione dei genitori alla conoscenza della storia naturale degli EI e l'educazione terapeutica per la gestione domiciliare della terapia con propranololo	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Quesito 12: Giudizio ponderato non presente in quanto la raccomandazione è stata importata dalla LG SISAV 2015.

Quesito 13: Giudizio ponderato non presente in quanto la raccomandazione è stata importata dalla LG SISAV 2015.

Quesito 14: Giudizio ponderato non presente in quanto la raccomandazione è stata importata dalla LG SISAV 2015.

Giudizio ponderato	
Quesito 15. Per garantire maggior sicurezza (O) nei lattanti con emangioma infantile e ad elevato rischio di complicanze da propranololo (P) è opportuno avviare il trattamento in regime di degenza ordinaria (I) piuttosto che di ricovero diurno (C)	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 15 è stata analizzata una review della letteratura, che indica come il trattamento debba essere iniziato in una struttura equipaggiata per la gestione immediata degli eventi avversi (es. bradicardia). Il ricovero è necessario nei casi in cui il paziente abbia un'età corretta <2 mesi e peso <2kg, in caso di inadeguato supporto sociale, comorbidità cardiovascolari, respiratorie o di controllo glicemico.	4 Léauté-Labrèze C. et al, Infantile haemangioma. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):85-94
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi inclusi nella review.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> 	

<p>• <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i></p> <p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono gli emangiomi infantili che necessitano di un setting particolare di gestione in ricovero ordinario.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>L'intervento proposto permette una gestione più sicura degli EI in pazienti a rischio di sviluppare eventi avversi, legati sia alle comorbidità che al contesto sociale</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Disagio per la famiglia legato al ricovero del bambino</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Le comorbidità sono le motivazioni per attuare l'intervento (ricovero).</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>L'intervento è attuabile nei centri di riferimento attrezzati per un'assistenza in regime di ricovero ordinario di un lattante.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Per garantire maggior sicurezza nei lattanti con emangioma infantile ad elevato rischio di complicanze da propranololo, in caso di età corretta <2 mesi, di peso <2kg, con comorbidità, o con genitori di basso livello socio-culturale, è opportuno avviare il trattamento in regime di degenza ordinaria.</p>	<p>Punto di Buona Pratica Clinica (GPP)</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dalla letteratura e il parere degli esperti sono concordi nell'esprimere questa raccomandazione perché appare come la miglior pratica sulla base dell'esperienza clinica del panel che redige le linee guida</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Nessuna</p>	

<p>Giudizio ponderato</p>
<p>Quesito 16. Per il trattamento di un emangioma infantile (P), quale dosaggio di propranololo orale (I/C) è efficace?</p>

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
<p>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.</p> <p>Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</p>	Livello di evidenza
<p>Per rispondere al Quesito 16 sono stati analizzati, una review della letteratura che riporta l'efficacia di una dose di 2-3 mg/kg/die, per una media di 6 mesi di terapia con una risposta del 96-98% con regressione completa o quasi completa nel 60% dei casi. A questi dosaggi è efficace anche per gli EI ostruttivi delle vie aeree e per quelli ulcerati.</p> <p>Uno studio di coorte ha valutato che la dose terapeutica mediana efficace era di 2 mg/kg/die anche nei pazienti al di sotto delle 5 settimane di età e al di sopra dei 5 mesi.</p> <p>Un trial clinico randomizzato di non inferiorità ha dimostrato una non inferiorità del propranololo rispetto allo steroide al dosaggio di 2mg/kg/die.</p> <p>Una review sistematica della letteratura ha dimostrato che il propranololo al dosaggio di 3 mg/kg/die rispetto al placebo migliora la clearance e la mediana del volume valutati dal clinico a 24 settimane.</p> <p>Una metanalisi che ha dimostrato come il propranololo orale sia superiore agli altri trattamenti nel migliorare la risposta degli EI ad un dosaggio di 2mg/kg/die.</p> <p>Le linee guida americane che raccomandano una dose tra 2-3 mg/kg/die in caso non sussistano comorbidità o eventi avversi che necessitino di un dosaggio inferiore (S. PHACE, disturbi del sonno)</p> <p>La qualità dell'evidenze è stata valutata tramite le Checklist per studi di coorte, per studi randomizzati controllati, per revisioni sistematiche e metanalisi e l'AGREE Reporting Checklist 2016 per le linee guida, con i seguenti risultati: concordanza sul dosaggio di propranololo orale.</p>	<p>4 Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. <i>Lancet</i>. 2017;390(10089):85-94. doi:10.1016/S0140-6736(16)00645-0</p> <p>2+ El Hachem, Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5 weeks and after 5 months of age: an Italian multicenter experience. 2017, Italian Journal of Pediatrics</p> <p>1+ Kyu Han Kim, Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma A Randomized Clinical Trial. 2017 JAMA 16 pg</p> <p>1++ M. Novoa, Interventions for infantile haemangiomas of the skin: abridged Cochrane systematic review and GRADE assessments, 2019, British Journal of Dermatology, 7 pg</p> <p>1++ Hao Yang, Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies, <i>World Journal of Pediatrics</i> (2019) 15:546–558</p> <p>4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. <i>Pediatrics</i>. 2019;143(1):e20183475</p>
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Tutti gli studi sono concordi nel stabilire che il dosaggio terapeutico migliore per gli EI sia tra i 2-3 mg/kg/die	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	

<p><i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Si tratta di studi di buona qualità, metanalisi, linee guida e revisioni sistematiche.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>No</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Questi studi confermano l'efficacia del propranololo per gli EI ad alto rischio, rispetto a tutti gli altri trattamenti</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>A 2 mg non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi rispetto ai trattamenti con dosaggi più bassi. Alcuni eventi avversi si sono riscontrati a dosi maggiori di 2mg/kg/die.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>L'intervento è accettabile considerando l'efficacia a fronte di scarsi, transitori e controllabili effetti collaterali.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>L'intervento è attuabile nei centri prescrittori, presenti sull'intero territorio nazionale.</p>	
<p>8. Raccomandazioni</p>	
<p>• Il dosaggio efficace di propranololo orale per il trattamento di un emangioma infantile è tra 2-3 mg/Kg/die</p>	<p>Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Nessuna</p>	

Quesito 17: Giudizio ponderato non presente in quanto le raccomandazioni sono state importate dalla LG SISAV 2015.

Giudizio ponderato	
Quesito 18. Per il trattamento di un emangioma infantile (P) garantisce maggior efficacia e sicurezza (O) la somministrazione insieme o dopo i pasti (I/C)	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 18 sono state analizzate una review della letteratura e le linee guida americane, che sono concordi nell'affermare che il propranololo orale dovrebbe essere somministrato insieme o dopo il pasto. La somministrazione dovrebbe essere sospesa in caso di diminuito apporto orale, digiuno, vomito, in caso di malattia o prima di un'anestesia generale, per ridurre il rischio di ipoglicemia. I genitori devono inoltre essere informati che l'ipoglicemia insorge più frequentemente dopo più di 8 ore di digiuno.	4 Léauté-Labrèze C. et al, Infantile haemangioma. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):85-94 4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli studi sono coerenti con le loro conclusioni.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi comprendono tutti la popolazione target degli emangiomi infantili ad alto rischio sottoposti a trattamento con propranololo orale.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
L'intervento proposto ha il beneficio di ridurre il rischio di ipoglicemia in corso di terapia con propranololo orale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	

<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
In caso di somministrazione durante il pasto c'è il rischio che il lattante non completi la poppata e possa andare incontro ad ipoglicemia. In caso di rigurgito non è valutabile la quantità di farmaco assunta.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
I benefici di una corretta gestione domiciliare della terapia superano i danni.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Sì, è possibile attuare l'intervento proposto anche a domicilio del paziente.	
8. Raccomandazione	
Per il trattamento di un emangioma infantile, la somministrazione del propranololo durante o dopo i pasti garantisce maggior sicurezza e efficacia	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Gli studi analizzati consentono di formulare una raccomandazione forte a favore dell'intervento proposto perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 19. Nei pazienti con emangiomi infantili in cui il propranololo è controindicato, che non rispondono al propranololo orale o che manifestano effetti collaterali (P), per il miglior rapporto efficacia/sicurezza (O), è indicato il corticosteroide per via orale (I).	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 19 sono state utilizzate le linee guida americane e una review della letteratura. Gli studi sono concordi nello stabilire che lo steroide per os può essere utilizzato per trattare gli EI nei casi in cui sussistano delle controindicazioni (asma o comorbidità cardiologiche), non sia ben tollerato o non vi sia una risposta adeguata al propranololo orale. Il dosaggio più frequentemente utilizzato è di 2-3 mg/kg/die, con un trattamento a pieno dosaggio per 4-12 settimane, seguito da una graduale sospensione della terapia a 9-12 mesi di età. Gli steroidi per os si associano a Cushing iatrogeno, infezioni, ritardo di crescita, ipertensione, variazioni dell'umore. Il trattamento chirurgico degli EI è raccomandato invece in casi selezionati e preferibilmente non in età infantile, in cui i rischi legati	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475 4 Léauté-Labrèze C. et al, Infantile haemangioma. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):85-94

all'anestesia generale, al sanguinamento intraoperatorio e intrinseci all'intervento sono maggiori. Nella maggior parte dei casi, la chirurgia è raccomandata al termine della fase proliferativa. Inoltre, la chirurgia a scopo cosmetico non ha motivo di essere utilizzata precocemente, dal momento in cui la memoria a lungo termine e l'autostima si sviluppano più tardivamente durante l'infanzia, in epoca scolare. L'opzione chirurgica si rende invece necessaria nei casi in cui l'EI sia ulcerato, causi ostruzione o deformità di strutture vitali o coinvolga aree sensibili esteticamente e non si abbiano miglioramenti con la terapia locale, le medicazioni o la terapia per os.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli studi mostrano un grado di coerenza moderato.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sì, sono rilevanti perché includono linee guida sulla popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I benefici superano i rischi per questo intervento controllando adeguatamente gli effetti collaterali dello steroide sistemico	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Gli effetti collaterali possono essere numerosi e noti con i corticosteroidi sistemici. E' importante un attento monitoraggio.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'intervento è accettabile con adeguato monitoraggio.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Sì, nei centri di riferimento con esperienza nel trattamento di EI non responsivi alla terapia di prima linea	
8. Raccomandazione	

Nei pazienti con emangiomi infantili con controindicazioni al propranololo orale, che non rispondono allo stesso o che manifestano effetti collaterali, è indicato il corticosteroide per via orale per il miglior rapporto efficacia/sicurezza.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+
L'impiego di Vincristina è indicato negli EI life-threatening resistenti al propranololo e al cortisone, o quando questi due farmaci presentano controindicazioni o effetti collaterali.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Quesito 20: Giudizio ponderato non presente in quanto le raccomandazioni sono state importate dalla LG SISAV 2015.

Giudizio ponderato	
Quesito 21. Il timololo topico (I) è appropriato (O) solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile (P)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 21 sono state analizzate: <ul style="list-style-type: none"> una review sistematica della letteratura, che ha analizzato un trial di confronto tra timololo topico 0,5%, 2vv/die e placebo, utilizzato negli EI focali, superficiali e di confronto tra timololo e propranololo nella terapia degli EI infantili e superficiali. Il timololo topico è più efficace del placebo e di comparabile efficacia rispetto al propranololo. Gli studi analizzati avevano una qualità di evidenza bassa o molto bassa. Le linee guida americane, che riportano una raccomandazione moderata, nell'utilizzo del timololo topico per gli EI sottili e superficiali. Una metanalisi che riporta evidenza che i b-bloccanti orali, in particolare il timololo possano essere un trattamento di prima linea per gli EI superficiali Una review sistematica della letteratura che riporta che il propranololo topico è utile per pazienti con EI piccoli, superficiali e a rischio di sequele cosmetiche, nei casi in cui l'impatto cosmetico o sintomatico non necessiti di terapia orale. 	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475 1++ M. Novoa, Interventions for infantile haemangiomas of the skin: abridged Cochrane systematic review and GRADE assessments, 2019, British Journal of Dermatology, 7 pg 1++ Zhenying Lin, The effectiveness and safety of topical β -receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: A meta-analysis including 20 studies. Br J Clin Pharmacol. 2020;86:199–209 1+ A. Price, Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. 2018, JEADV 2018, 32, 2083–2089

Le evidenze sono state analizzate utilizzando le rispettive check-list.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Si sono coerenti.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
La popolazione target è rappresentata dagli EI superficiali, di piccole dimensioni e sottili.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Trattare cosmeticamente anche gli EI più sottili per i quali non è indicata la terapia orale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessuno se usato correttamente	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Sì, completamente accettabile	
7. Fattibilità	
L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?	
Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?	
Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.	
Attuabile in tutti i centri.	
8. Raccomandazione	
Il timololo topico è appropriato solo nel trattamento dell'emangioma infantile superficiale, di piccole dimensioni e sottile	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
La qualità delle evidenze permette di fare una raccomandazione forte a favore perché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 22. Nell'ottica di prevenire un disagio psicologico (O), le teleangectasie residue (P) devono essere trattate con laserterapia in età prescolare (I).	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 22 sono state analizzate le linee guida americane, che sostengono che il PDL sia efficace e sicuro nel rimuovere le macule residue e le teleangectasie superficiali degli EI involuti o in via di involuzione. Tuttavia, questo può richiedere numerosi trattamenti per ottenere un risultato ottimale. Per quanto riguarda il trattamento degli EI in fase proliferativa numerosi case report e case series analizzati dalle LG americane riportano un aumentato rischio di ulcerazione, cicatrizzazione e ipopigmentazione residua. L'intervento chirurgico e laser andrebbero effettuato precocemente dopo l'infanzia e prima dell'età prescolare, prima dello sviluppo dell'autostima.	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Le linee guida americane, già riportano studi coerenti nelle conclusioni.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti, analizzano la popolazione di pazienti affetti da EI in fase involutiva o involuta che presentino teleangectasie residue visibili.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Evitare un disagio psicologico nei pazienti in particolare, in età scolare.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessuno se effettuato correttamente da esperti	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	

<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'intervento è accettabile anche se talvolta richiede sedazione nei bambini più piccoli	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è fattibile in centri dedicati che dispongano di un macchinario come Dye laser e della possibilità di sedazione in età pediatrica	
8. Raccomandazione	
Nell'ottica di prevenire un disagio psicologico, le teleangectasie residue devono essere trattate con laserterapia in età prescolare.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione perché gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 23. Nei bambini con tumore vascolare (P) è indicata la chirurgia differita degli esiti (I) rispetto alla chirurgia precoce (C) per prevenire alterazioni di crescita delle strutture coinvolte?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 23 sono stati analizzati: - uno studio di coorte retrospettivo multicentrico che esamina il ruolo della resezione chirurgica dopo terapia medica con beta bloccanti e che afferma un ruolo essenziale della chirurgia sia nel caso dei non responsivi sia nel caso di risposte parziali con possibilità di sequele funzionali ed estetiche - uno studio di coorte retrospettivo che analizza le strategie di prevenzione e management di esiti cicatriziali deturpanti degli emangiomi infantili; lo studio riguardo il timing chirurgico consiglia l'escissione precoce nei casi di fallimento o controindicazione della terapia medica, nei casi di emangiomi localizzati in aree ben definite e sicure non richiedenti ricostruzioni complesse o nei casi in cui l'intervento precoce apporterebbe esiti cicatriziali sovrapponibili ad un intervento tardivo; l'escissione chirurgica deve essere considerata nella fase involutiva ugualmente se si precedono cicatrici simili ad un eventuale intervento successivo e se le cicatrici sono in sedi favorevoli. Negli altri casi si consiglia l'asportazione chirurgica a fine involuzione	2+ Infantile Hemangiomas of the Lip: Complications and Need for Surgical Intervention. Cawthorn TR, Fraulin FOG, Harrop AR Plast Reconstr Surg Open 2019 Jun 19;7(6):e2308. 2+ Nasolabial Flap Based on the Upper Lateral Lip Subunit for Large Involved Infantile Hemangiomas of the Upper Lip. Gao W, Jin Y, Lin X. Ann Plast Surg. 2019 Oct 17 2+

<p>- uno studio di coorte retrospettivo su pazienti affetti da emangiomi sottoposti a trattamento chirurgico, che analizza frequenza e percentuale di eventi avversi stratificati per area anatomica, dimensione dell'escissione, dati demografici e presenza di fattori di rischio e che esegue una regressione logistica multivariata per stabilire l'associazione tra fattori di rischio ed evento avverso; si conclude individuando alcuni fattori di rischio associati a più alto tasso di eventi avversi, tra cui l'età: bambini di età inferiore ai 3 anni tendono ad avere un più alto tasso di eventi avversi. Nella scelta del timing chirurgico è dunque fondamentale tenere in considerazione l'età</p> <p>- una revisione sistematica delle raccomandazioni nel management e nel trattamento dell'emangioma infantile che conclude che il trattamento chirurgico precoce deve essere considerato per lesioni non responsive a terapia medica, per quelle che compromettono funzioni vitali e per lesioni giganti alla luce del rischio delle sequele cosmetiche di queste ultime</p> <p>- uno studio di coorte retrospettivo che valuta globalmente gli outcomes di varie strategie terapeutiche e conclude affermando che la terapia chirurgica debba essere riservata per emangiomi piccoli e localizzati e per quelli non responsivi alla terapia medica</p> <p>- uno studio di coorte retrospettivo che analizza il ruolo dell'introduzione del propranololo evidenziando un decremento della necessità di escissioni chirurgiche</p> <p>La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte e per revisioni sistematiche con il seguente risultato: in caso di tumore vascolare la chirurgia precoce è indicata nei casi di non responsività, responsività parziale o controindicazione alla terapia medica, nei casi di emangiomi di piccole dimensioni e localizzati in aree ben definite e sicure che non richiedono ricostruzioni complesse, per quelli che compromettono funzioni vitali e per lesioni giganti alla luce del rischio delle sequele cosmetiche, nei casi in cui l'intervento precoce apporterebbe esiti cicatriziali sovrapponibili a un intervento tardivo.</p>	<p>Persistent Nasal Infantile Hemangioma: A Surgical Treatment Algorithm. Giugliano C, Reculé F, Guler K, Gantz JT, Hasbún T J Craniofac Surg. 2018 Sep;29(6):1509-1513</p> <p>2+ Modern Management of Nasal Hemangiomas. Keller RG, Stevens S, Hochman M. JAMA Facial Plast Surg. 2017 Jul 1;19(4):327-332.</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Si</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Si</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>No</p>	

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il trattamento chirurgico precoce nei casi indicati consente di trattare emangiomi non responsivi alla terapia medica, di garantire un corretto sviluppo delle strutture coinvolte e la possibilità che la ricostruzione venga eseguita prima che il bambino sviluppi memoria o senso di disagio per la deformità.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
La terapia chirurgica precoce nei casi indicati è ben accettata dai familiari alla luce dei benefici previsti	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche	
8. Raccomandazione	
La chirurgia precoce negli emangiomi infantili è indicata allo scopo di prevenire alterazioni di crescita nelle strutture coinvolte e quindi garantire un corretto sviluppo delle strutture stesse e conseguentemente un adeguato sviluppo psicologico del bambino nei seguenti casi: - negli emangiomi infantili resistenti alla terapia medica o con risposta insoddisfacente o nei casi in cui questa sia controindicata; - negli emangiomi infantili la cui asportazione precoce comporterebbe esiti cicatriziali migliori o sovrapponibili alla terapia medica o a un intervento più tardivo, con attenzione particolare agli emangiomi infantili coinvolgenti subunità morfologico-estetiche del volto a causa dell'elevato rischio di deformità associato.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare questa raccomandazione alla luce del fatto che in casi selezionati i benefici superano i rischi	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato
Quesito 24. In caso di emangioma del cuoio capelluto (P) è indicata l'asportazione chirurgica dei primissimi mesi di vita (I) rispetto alla terapia medica con propanololo (C)?
Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 24 sono stati analizzati: <ul style="list-style-type: none"> - uno studio retrospettivo che analizzando retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da emangioma infantile dello scalpo, ne analizza caratteristiche demografiche, cliniche, sede e tipologia di trattamento. Conclude affermando che gli emangiomi dello scalpo, soprattutto alla luce delle frequenti complicanze cui vanno incontro come alopecia (51,7%) e ulcerazione (23,2%) e grazie alla lassità/elasticità cutanea e alla buona cicatrizzazione, si giovano di una asportazione chirurgica precoce. - uno studio che analizza retrospettivamente una coorte di pazienti affetti da ampi emangiomi infantili del cuoio capelluto. Conclude affermando che grazie alla grande elasticità della cute dello scalpo è in questi casi indicata l'asportazione chirurgica precoce, spesso in un solo step, prevenendo lo sviluppo di aree di alopecia o di distorsione permanente della linea del capillizio o dell'anatomia auricolare. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte con il seguente risultato: concordanza sul trattamento chirurgico precoce nei casi di emangioma del cuoio capelluto per sfruttare l'elasticità della cute dello scalpo nei primi mesi di vita ed ottenere una rapida guarigione.	2+ Surgical Management of Scalp Infantile Hemangiomas Young Kyoo Cho 1, Dong Wan Ryu, Ho Yun Chung, Teresa M O, Francine Blei, Milton Waner J Craniofac Surg 2015 Jun;26(4):1169-72. 2+ Early surgical intervention for proliferating hemangiomas of the scalp: indications and outcomes. Jason A Spector 1, Francine Blei, Barry M Zide Plast Reconstr Surg 2008 Aug;122(2):457-62.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sì	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il trattamento chirurgico precoce prevede benefici che superano i rischi connessi ad una procedura chirurgica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	

La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
La terapia chirurgica precoce è opzione accettabile dai familiari alla luce dei benefici previsti nelle rispettive indicazioni per i due diversi approcci terapeutici	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche	
8. Raccomandazione	
Nei neonati con emangioma infantile voluminoso del cuoio capelluto con probabile inestetismo residuo (alopecia, esito cicatriziale di ulcera) è indicata l'asportazione chirurgica nei primi mesi di vita rispetto alla terapia con propranololo.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare questa raccomandazione alla luce del fatto che i benefici superano i rischi	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 25. Nei bambini con emangioma infantile della punta del naso e del labbro (P), dopo trattamento con propranololo, è indicata la riduzione chirurgica a 12/18 mesi di vita (I) rispetto alla chirurgia differita degli esiti (C)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 25 sono stati analizzati: - uno studio di coorte retrospettivo che esamina le strategie terapeutiche per gli emangiomi del labbro analizzando le complicanze in fase evolutiva e involutiva e l'associazione con le caratteristiche morfologiche dell'emangioma; riguardo al KQ4 si conclude che durante la fase involutiva gli emangiomi con componente profonda sono a più alto rischio di sviluppare deformità del contorno, fattore che viene quindi considerato predittivo della necessità di intervento chirurgico precoce - uno studio di coorte retrospettivo che valuta l'efficacia di una specifica tecnica chirurgica nella correzione degli esiti degli	2+ Infantile Hemangiomas of the Lip: Complications and Need for Surgical Intervention. Cawthorn TR, Fraulin FOG, Harrop AR Plast Reconstr Surg Open 2019 Jun 19;7(6):e2308. 2+ Nasolabial Flap Based on the Upper Lateral Lip Subunit for Large Involved Infantile Hemangiomas of the Upper Lip.

<p>emangiomi infantili del labbro, riportando risultati morfologicamente soddisfacenti della chirurgia differita degli esiti</p> <p>- uno studio di coorte retrospettivo che analizza i risultati del trattamento chirurgico negli emangiomi del naso scarsamente responsivi alla terapia medica, in cui si elabora un algoritmo di management chirurgico in base alla qualità della pelle per ottenere un miglior outcome</p> <p>- uno studio di coorte retrospettivo sul management dell'emangioma infantile nasale che fornisce un algoritmo terapeutico da cui si afferma che la chirurgia precoce deve essere riservata a quei casi non responsivi o con risposta parziale alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti</p> <p>La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per studi di coorte con il seguente risultato: concordanza sul trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica nei casi di emangiomi infantili del labbro o della punta nasale non responsivi o scarsamente responsivi alla terapia medica, ad alto tasso proliferativo o destruenti elementi e subunità morfologico-estetiche. In questi casi è pertanto indicata la riduzione chirurgica a 12/18 mesi di vita ed una eventuale chirurgia differita degli esiti.</p>	<p>Gao W, Jin Y, Lin X. Ann Plast Surg. 2019 Oct 17</p> <p>2+ Persistent Nasal Infantile Hemangioma: A Surgical Treatment Algorithm. Giugliano C, Reculé F, Guler K Gantz JT, Hasbún T J Craniofac Surg. 2018 Sep;29(6):1509-1513</p> <p>2+ Modern Management of Nasal Hemangiomas. Keller RG, Stevens S, Hochman M. JAMA Facial Plast Surg. 2017 Jul 1;19(4):327-332.</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Si</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Si</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Il trattamento chirurgico precoce dopo terapia medica in casi selezionati prevede benefici che superano i rischi connessi ad una procedura chirurgica</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni di una procedura chirurgica</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i></p>	

<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
La terapia chirurgica precoce in casi selezionati, così come la chirurgia differita degli esiti, sono opzioni ben accette dai familiari alla luce dei benefici previsti nelle rispettive indicazioni per i due diversi approcci terapeutici	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche specifiche	
8. Raccomandazioni	
Nei bambini con EI della punta del naso e del labbro, dopo trattamento con propranololo, è indicata la correzione chirurgica a 12-18 mesi di vita ed una eventuale chirurgia differita degli esiti.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+
Ad eccezione dei casi in cui è indicata una terapia precoce, è consigliabile un trattamento chirurgico degli emangiomi infantili nella fase involuta o nella fase di involuzione.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
Il trattamento chirurgico degli esiti deve essere eseguito prima dell'età scolare, prevenendo eventuali risvolti psicologici legati all'immagine distorta dello schema corporeo, particolarmente nel caso degli emangiomi del volto.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare queste raccomandazioni alla luce del fatto che in casi selezionati i benefici superano i rischi	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 26. Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie (P) è indicata l'asportazione chirurgica (I) rispetto alle medicazioni avanzate?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
È stata analizzata una revisione sistematica della letteratura e le linee guida americane, che concordano nel pianificare e individualizzare l'iter terapeutico dell'emangioma focale ulcerato in base alla sede, estensione, sintomatologia, praticabilità chirurgica, costi e compliance della famiglia. Quando possibile l'intervento chirurgico dovrebbe essere il trattamento di prima scelta negli emangiomi ulcerati, soprattutto se di grandi dimensioni, coinvolgenti unità estetiche potenzialmente deturpanti e se interessati da complicanze (ostruzioni respiratorie, emorragie, etc.). Quando la situazione generale o locale pone	4 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. Pediatrics. 2019; 143 (1):e20183475 1+ Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile

controindicazioni all'intervento chirurgico, le medicazioni avanzate costituiscono il trattamento di scelta. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la check list per revisioni sistematiche e metanalisi con il seguente risultato: qualità accettabile +.	Hemangiomas: A Systematic Review. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corrales I, Alavi A J Cutan Med Surg. 2018 Sep/Oct;22(5):495-504
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sì	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Sì, c'è eterogeneità tra i metodi utilizzati negli studi osservazionali osservati nella revisione; c'è inoltre sull'argomento un bias di "pubblicazione" che porta a pubblicare i risultati positivi, limitando la possibilità di analisi dei casi negativi.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Minimizzare complicanze maggiori e minori dell'emangioma ulcerato e ottenere una guarigione più rapida.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La scelta di un approccio chirurgico deve tenere in considerazione i noti rischi comuni alla chirurgia e all'anestesia generale	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'intervento chirurgico è ben accetto dai familiari nelle condizioni indicate alla luce dell'efficacia in termini di riduzione delle complicanze e di maggior rapidità di guarigione	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Attuabile unicamente in centri di riferimento con competenze chirurgiche e anestesologiche specifiche	
8. Raccomandazione	
Nei bambini con emangioma focale ulcerato su gran parte della superficie è indicata l'asportazione chirurgica rispetto alle medicazioni avanzate.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+

<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i></p> <p>Dall'analisi della letteratura emergono dati che consentono di poter formulare questa raccomandazione alla luce del fatto che in casi selezionati i benefici superano i rischi</p>
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca</p> <p><i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>
<p>Andrebbero pubblicati studi riguardanti esperienze di fallimento della terapia chirurgica negli emangiomi focali ulcerati</p>

Emangiomi congeniti (4 Quesiti)

Giudizio ponderato	
<p>Quesito 1: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito (P) sono sufficienti esame obiettivo ed anamnesi (I) rispetto a ulteriori indagini diagnostiche (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?</p>	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
<p>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</p>	Livello di evidenza
<p>Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 4 case reports che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti e che hanno riportato l'importanza dell'imaging (in particolare ecografico) per una corretta valutazione e diagnosi differenziale per le forme viscerali senza corrispettivo cutaneo. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza di outcome e validità della metodica strumentale per la diagnosi, fondamentale oltre all'approccio clinico.</p>	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
<p>Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.</p>	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali e una valutazione su soggetti simili a quelli a cui la domanda chiave è rivolta</p>	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	

Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione dell'emangioma congenito (e sospetto tale) garantendo una miglior diagnostica differenziale attraverso metodiche non invasive (in primo luogo ecografia) ed analizzando i tessuti superficiali e profondi.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessun danno, metodica non invasiva, difetto di essere operatore dipendente	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Considerando la non invasività, la semplicità di utilizzo, la vasta disponibilità tra le strutture l'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Completamente fattibile	
8. Raccomandazione	
Nel sospetto di emangioma congenito, si raccomanda, oltre al corretto inquadramento anamnestico-clinico, l'eco-color-Doppler come approccio diagnostico strumentale non invasivo più adeguato.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura non garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare una raccomandazione diversa.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 2: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito (P) è sempre necessario un counseling istologico/molecolare (I) rispetto alla sola valutazione clinico-strumentale (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati in letteratura 6 case series che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti e che hanno riportato la presenza di alcune caratteristiche istologiche e genetiche caratterizzanti gli emangiomi congeniti (ancora da indagare al meglio mediante studi più estesi, GNAQ e GNA11). Tuttavia l'assenza di metodiche di genetica per distinguere tra loro gli emangiomi congeniti e di marker per l'indagine istologica innovativi (unico elemento di distinzione resta il noto GLUT1- rispetto agli Emangiomi Infantili) sottolineano il ruolo predominante dell'imaging per una corretta valutazione e diagnosi differenziale. Il ricorso a metodiche invasive rimane confinata alla diagnosi differenziali con Emangiomi Infantili in particolare per le forme viscerali solo ove le metodiche di immagine non siano state di aiuto.	3

La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza di outcome e miglior fruibilità ed evidenza diagnostica della metodica strumentale (imaging) rispetto alle metodiche invasive.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza moderato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali e una valutazione su metodiche di istologia/genetica rispetto a quelli di imaging.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è quello di evitare un ricorso a metodiche invasive nei casi che beneficiano di metodiche di imaging, il ricorso all'istologia è di secondo ordine, la genetica non garantisce ad oggi importanti elementi di svolta diagnostica.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessun danno, la metodica invasiva sarebbe consigliata solo secondariamente.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Essendo limitato ai casi ove l'imaging non invasivo non dia risposte l'impatto sarebbe modesto, ove necessario potrebbe garantire una diagnosi differenziale importante.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Necessità di centro di riferimento ove il ricorso all'istologia/genetica fosse necessario.	
8. Raccomandazione	
Nel sospetto di emangioma congenito è sempre raccomandato come prima linea un imaging non invasivo ad integrazione dell'approccio clinico piuttosto che un approfondimento istologico/molecolare al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico.	Raccomandazione debole contro, livello di evidenza 3

<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura non garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare una raccomandazione diversa.
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>
Nessuno

Giudizio ponderato	
Quesito 3: In un feto con sospetto di Emangioma Congenito prenatale (P) è necessaria una valutazione di imaging approfondita multidisciplinare (I) rispetto ad un semplice follow up ecografico (C) al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 3 sono stati individuati in letteratura 2 case reports che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti con approfondimento diagnostico prenatale tuttavia non correlato a riscontro diagnostico. Ove queste forme fossero riscontrate a livello prenatale sarebbe consigliabile una indagine approfondita ed una valutazione multidisciplinare (ginecologo, neonatologo pediatra, dermatologo, chirurgo pediatra, chirurgo vascolare) al fine di gestire al meglio le possibili complicanze intrapartum e neonatali. Inoltre, la qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza validità della metodica strumentale tuttavia in nessun articolo viene analizzato nello specifico il quadro di diagnosi prenatale.	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti ma in nessun caso nello specifico li identificano a livello prenatale.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	

Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione dell'emangioma congenito garantendo una miglior gestione nel periodo neonatale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessun danno, miglior gestione condivisa pre-partum.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Miglior gestione del paziente che beneficia del contributo multi specialistico.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Realizzabile in strutture di riferimento con il coinvolgimento di tutte le figure indicate	
8. Raccomandazione	
Nel caso di riscontro di un emangioma congenito con diagnosi prenatale, al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico e una adeguata gestione clinica sono raccomandati una valutazione di imaging ed un approccio multidisciplinare rispetto al semplice follow up ecografico mono specialistico.	Punto di Buona Pratica Clinica (GPP)
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Non vi sono studi che affrontino direttamente la question, unica raccomandazione possibile è quella mediata dagli esperti mediante un GPP.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 4: In un paziente con sospetto di Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o estetici gravi (P) è necessario un intervento attivo (I) rispetto ad un follow up osservazionale (C) al fine di garantire la miglior qualità di vita possibile e risoluzione completa (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letteratura 5 case reports che descrivevano pazienti con emangiomi congeniti includendo anche pazienti con deficit funzionali o estetici gravi. In alcuni di questi particolare risalto viene fornito alle terapie poco invasive a cui poter ricorrere (in particolare endovascolari, oltre alle ben note terapie chirurgiche, laser terapie) portando ad ottimi risultati sia estetici sia vascolari. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE, con i seguenti risultati: concordanza della metodica interventista per il raggiungimento di un buon outcome nelle forme meritevoli.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	

<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza moderato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, includono emangiomi congeniti cutanei e viscerali e una valutazione su soggetti simili a quelli a cui la domanda chiave è rivolta	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire un miglior outcome dell'emangioma congenito in quei pazienti affetti da forme altamente impattanti a livello funzionale e/o estetico.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
In relazione alla tipologia di metodica diversi rischi connessi, da quelli anestesiológicos a quelli chirurgici, per questo motivo la raccomandazione è limitata ai pazienti con deficit funzionali e/o estetici gravi.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Considerando i deficit funzionali e/o estetici gravi di cui il paziente deve essere affetto e agli ottimi risultati connesse con le metodiche invasive il rapporto rischio/beneficio è a favore del paziente.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Necessità di strutture di riferimento con personale esperto nel trattamento delle forme emangiomatose in questione utilizzando le metodiche più recenti ed innovative. Esistono già centri di questo tipo a livello territoriale, è opportuno indirizzare i pazienti verso queste realtà.	
8. Raccomandazione	
In un paziente con sospetto Emangioma Congenito in presenza di deficit funzionali e/o possibili esiti estetici gravi è raccomandato un intervento attivo mediante tecniche interventiste (embolizzazione, chirurgia, laser terapia) al fine di garantire una miglior qualità di vita ed una risoluzione completa rispetto ad un semplice follow up osservazionale.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3

<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura non garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare una raccomandazione diversa.
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>
Nessuno

EMANGIOENDOTELIOMA E TUFTED ANGIOMA (4 Quesiti)

Giudizio ponderato	
Quesito 1: Nei bambini con sospetto emangioendoteloma Kaposiforme (P), quali esami radiologici (I/C) sono accurati per un corretto inquadramento diagnostico (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 2 studi osservazionali retrospettivi e 3 review non sistematiche (narrative) che valutano i reperti imaging dell'emangioendoteloma kaposiforme nei bambini.	3 2018_Br J Radiol_Hu 2017_Eur J Radiol_Ryu 4 2019_Insights Imaging_Wildgruber 2019_Radiol Med_Tomà 2019_Journal of Ultrasound_Esposito
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	

Il beneficio della raccomandazione è di ottenere la diagnosi di emangioendotelioma kaposiforme nei casi clinicamente sospetti attraverso la diagnostica radiologica di primo e secondo livello.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Ritardo diagnostico.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'impatto sui pazienti è minimo a fronte di un importante vantaggio diagnostico.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Fattibile	
8. Raccomandazione	
La RM è indicata come metodica imaging di scelta per l'inquadramento degli EEK.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Le evidenze raccolte permettono di formulare una raccomandazione forte a favore poiché gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 2. Nei pazienti con EEK non operabile (P) l'associazione steroide sistemico e vincristina può essere considerata terapia di prima scelta (I) rispetto a quella con solo steroide o vincristina (C) per ottenere la riduzione dell'estensione del tumore o risolvere il KMP (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 sono state utilizzate, una consensus, una review sistematica e una metanalisi. Gli steroidi per parecchi decenni sono stati usati e considerati farmaci di prima linea nel trattamento di KHE/TA ma hanno mostrato scarsa risposta in monoterapia e recidive alla sospensione. Alcune forme di KHE/TA, inoltre, si sono dimostrate resistenti alla terapia con steroidi. Nella consensus del 2013, per i casi di KHE/TA senza KMP, in accrescimento o sintomatici, il trattamento con steroide (prednisolone) era indicato come prima linea di trattamento. L'associazione steroide e vincristina era indicata come terapia di prima linea per il trattamento del KHE associato a KMP.	4. Consensus Drolet BA, et al Consensus-Derived Practice Standards Plan for Complicated Kaposiform Hemangioendothelioma J. Pediatr. 163:285-291, 2013 1+ Metanalisi Liu X et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma Int. J. Cancer: 139, 1658–1666 (2016)

<p>Lo steroide veniva somministrato per 3-4 settimane, fino alla normalizzazione dei parametri ematologici, la vincristina per 20-24 settimane.</p> <p>Negli studi successivi (pubblicati nel 2016), nei pazienti affetti da KEH/TA con /senza KMP, la terapia con vincristina (0,05 mg/kg e.v. settimana) risultava relativamente più efficace, dava minori effetti collaterali rispetto allo steroide (prednisone 2 mg/Kg/die per os, metilprednisolone 1,6 mg/kg/die e.v.) e migliori outcomes, per cui poteva essere considerato farmaco di prima linea.</p> <p>Si sottolinea la mancanza di studi multicentrici randomizzati.</p>	<p>1+ Metanalisi Liu X et al Clinical Outcomes for Systemic Corticosteroids Versus Vincristine in Treating Kaposiform Hemangioendothelioma and Tufted Angioma Medicine. Volume 95, Number 20, May 2016</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Si, c'è coerenza tra i riscontri degli studi</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>I rischi di bias di pubblicazione sono stati indagati nelle revisioni sistematiche incluse tramite Funnel plot, Egger e Begg test, e procedura di "Trim and fill".</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Benefici: outcome migliori con più rapida regressione dei sintomi legati a KMP e riduzione del volume della lesione</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>I danni potrebbero essere correlati agli eventi avversi causati dai farmaci in esame con riduzione degli stessi usando VCR (neuropatia periferica, dolori addominali, cistite emorragica)</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>L'intervento è accettabile, prevede un accesso venoso. Il KMP trae comunque beneficio dal trattamento in atto.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	

L'intervento è attuabile nel contesto nazionale in centri di riferimento che abbiano anche una divisione di oncoematologia pediatrica	
8. Raccomandazione	
Il trattamento con vincristina e steroide nei pazienti con KHE non operabile con o meno FKM è raccomandato	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Si auspicano studi randomizzati di confronto tra i due indirizzi terapeutici con più precise indicazioni terapeutiche in funzione dei diversi fenotipi di tumore.	

Giudizio ponderato	
Quesito 3: Per i pazienti con EEK (in accrescimento, progressivi o non asportabili) (P) il trattamento con Sirolimus (I) rispetto allo Steroide sistemico e/o Vincristina (C) può essere considerato terapia di prima scelta (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
<p>Il sirolimus utilizzato come farmaco di prima linea in pazienti affetti da KHE complicato e TA ha mostrato una eccellente risposta sui parametri ematologici e sulla riduzione della massa (Wang 2018).</p> <p>Anche pazienti con KHE complicato da KMP, già trattati con steroide, vincristina, propranololo per i quali non si aveva avuto risposta o avevano presentato recidiva, il trattamento con sirolimus è risultato efficace.</p> <p>La dose utilizzata di 0,8 mg/m²/dose ogni 12 ore, con mantenimento del livello ematico di 10-15 ng/ml, durata media fino a 24 mesi con riduzione graduale negli ultimi 6 mesi, si è rivelata efficace sia in termini di riduzione della massa che per il trattamento del KMP (Wang 2019).</p> <p>Per le forme progressive e complicate trattate in prima battuta con sirolimus l'aggiunta di steroide (per 4-6 settimane) rende più rapido il controllo dei parametri ematologici (effetto sinergico), ma non induce significative differenze riguardo la riduzione del volume del tumore.</p> <p>Sirolimus sembra essere efficace anche su esiti a lungo termine (Ji 2017) e nelle varie espressioni cliniche (molto eterogenee).</p>	<p>2+</p> <p>-Ji Y et al Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter retrospective cohort (considera i progressive KHE) study. Int. J. Cancer. 2017; 141,845-855</p> <p>-Wang H Review retrospettiva (case series) Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and Tufted angioma Pediatr Dermatology 2018; 35:635-638</p> <p>-Schmid I., et al Review sistematica Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options World Journal of Pediatrics 2018; 14:322-329</p> <p>-Wang H et al Studio retrospettivo Sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma with long-term follow-up Journal of Dermatology 2019; 46: 956-961</p>
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	

Gli studi sono coerenti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Benefici: outcome migliore con più rapida correzione di parametri ematologici e maggiore riduzione del volume del tumore	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Effetti avversi correlati ad assunzione del farmaco quali: disturbi gastrointestinali comuni, linfatico ematologici, metabolici	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Intervento ben accettato da pazienti e genitori perché non prevede ricorso a catetere venoso, la somministrazione del farmaco è orale.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso centri di riferimento ove sia presente una Divisione di Oncoematologia pediatrica previa approvazione del Comitato Etico.	
8. Raccomandazione	
La terapia con Sirolimus di EEK e TA complicati o in progressione è raccomandata.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Quando iniziare il trattamento - Quali KHE sono da trattare 	

Giudizio ponderato	
Quesito 4. Nei pz con TA/EEK superficiali (P) la terapia topica con tacrolimus (I) rispetto ad un semplice “wait and see” (C) può essere presa in considerazione (O)?	
Parte A: Qualità dell’evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c’è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Il Tacrolimus 0,1% unguento applicato 2 volte al giorno su lesioni KHE/TA superficiali rappresenta una terapia efficace e sicura (applicato per 12 mesi). Terapia utile per ridurre edema ed esiti fibrosi. Sono necessari ulteriori studi prospettici.	3 Case report ZHANG X et al. Tacrolimus oinment for the treatment of superficial kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. Journal of Dermatology 2019, 1-4 4 Review narrativa JI Y et al Kaposiform hemangioendothelioma: current Knowledge and future perspectives. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2020, 15:39
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Si sono coerenti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevati per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Rischio elevato di bias di pubblicazione	
Parte B: Dall’evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull’impatto clinico potenziale dell’intervento, per es. dimensione dell’effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l’intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La terapia topica può minimizzare i danni locali cutanei residue della lesione	
Quale danno potrebbe causare l’intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il trattamento topico off label potrebbe aumentare i rischi di sovrainfezioni microbiche cutanee	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l’intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull’efficacia dell’intervento?</i>	

La terapia topica viene ben accettata dalla famiglia e dal paziente perché ritenuta quasi priva di effetti avversi	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è eseguibile su tutto il territorio nazionale, in centri di riferimento	
8. Raccomandazione	
È indicato il trattamento topico con tacrolimus per TA/EEK superficiali rispetto all'osservazione	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sono necessari studi randomizzati che ne riducano il rischio di bias e ne sanciscano l'efficacia dato lo scarso numero dei pazienti trattati.	

CAPITOLO MALFORMAZIONI CAPILLARI (9 Quesiti totali)

INTRODUZIONE

Quesiti 1-4: Giudizi ponderati non presenti in quanto sono state formulate raccomandazioni di buona pratica clinica basate sull'esperienza del panel. Tali raccomandazioni non sono supportate da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti i quesiti specifici.

DIAGNOSI

Quesito 1: Giudizio ponderato non presente in quanto è stata formulata una raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel. Tale raccomandazione non è supportata da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti il quesito specifico.

Giudizio ponderato	
Quesito 2: In pazienti con clinica suggestiva di malformazione capillare, l'ecocolordoppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Dagli articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (periodo dal 2015 al 2020) sono stati selezionati tre revisioni narrative e un original article:	
In questa revisione vengono illustrate le tecniche di imaging necessarie per la diagnosi e il follow up delle anomalie vascolari.	<i>Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular</i>

	<i>malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol. 1999 Dec;29(12):879-93.</i>
In questa revisione vengono evidenziate le caratteristiche sonografiche delle malformazioni vascolari e correlate al quadro clinico.	<i>Craig M Johnson, Oscar M Navarro. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. Pediatr Radiol. 2017;47:1196-1208.</i>
In questa revisione viene descritta la clinica delle MC con riferimento alla storia naturale. Viene fatto riferimento alla tecnica ultrasonografica specifica per le MC, che può fornire informazioni ulteriori e distinguerle dalle malformazioni complesse.	<i>Hussein A, Malguria N. Imaging of Vascular Malformations. Radiol Clin North Am. 2020;58 (4):815-830. doi:10.1016/j.rcl.2020.02.003</i>
In questo lavoro viene utilizzata la metodica OCT per studiare le anomalie vascolari, nello specifico MC e emangiomi infantili. Vengono confrontate la cute sana dalla cute affetta dalla lesione e vengono studiate le caratteristiche dei vasi in termini di diametro e profondità. In conclusione, l'OCT combinato con la metodica doppler potrebbe trovare un utilizzo futuro nella diagnosi delle lesioni vascolari superficiali al fine di scegliere la terapia più adatta e monitorare l'andamento della patologia.	<i>Latrive A, Teixeira LR, Gomes AS, Zezell DM. Characterization of skin Port-Wine Stain and Hemangioma vascular lesions using Doppler OCT. Skin Res Technol. 2016;22(2):223-229. doi:10.1111/srt.12253</i>
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Tutti gli studi concordano nel ritenere che la diagnosi delle MC è prevalentemente clinica, ma in specifiche circostanze l'ecocolordoppler permette di valutare eventuali anomalie emodinamiche associate e l'utilizzo di sonde ultrasonografiche a elevata frequenza rappresenta un elemento ulteriore di diagnosi. La qualità dell'evidenza, valutata tramite le diverse check-list è risultata complessivamente buona.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Benefici:	
<ul style="list-style-type: none"> - effettuare una diagnosi precoce sul tipo di MC - individuare possibili MC connesse a sindromi complesse 	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Non sono indicati possibili danni conseguenti.	
6. Impatto sui pazienti	

<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'intervento è accettabile sotto ogni punto di vista in quanto non comporta alcun danno potenziale.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è attuabile nell'intero contesto nazionale ma è operatore dipendente pertanto non riproducibile.	
8. Raccomandazione	
Nelle localizzazioni agli arti inferiori l'ecocolordoppler venoso è fondamentale per la valutazione di eventuali anomalie emodinamiche associate alla malformazione capillare nell'ambito dello screening delle sindromi polimalformative vascolari complesse.	Punto di Buona Pratica Clinica (GPP)
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Si sceglie la raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel in quanto gli studi sono concordi nell'affermare che l'ecocolordoppler, affiancato dalla clinica, possa fornire ulteriori elementi validi nella diagnosi di MC.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Non vi sono quesiti non risolti.	

TRATTAMENTO

Giudizio ponderato	
Trattamento - Quesito 1. Per i pazienti con malformazione vascolare capillare semplice e non trattata in precedenza, il Pulse-Dye Laser 595-nm rispetto ad altri tipi di laser può essere considerato il trattamento di prima scelta?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza

<p>Per rispondere al QUESITO 1, dei 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (arco temporale 2015 -2020) sono stati selezionati 5 studi: n.1 meta-analisi (ref 50) n.1 studio randomizzato controllato (ref 74) n.3 review narrative (ref 49,51,25)</p> <p>Da una meta-analisi di alta qualità metodologica l'obiettivo di analizzare l'efficacia terapeutica globale nei pazienti con MVC in un arco temporale dal 1986 al 2019, si evince che, interpretando i dati in ordine cronologico, con una fine rielaborazione statistica per eliminare molteplici bias, l'efficacia terapeutica in termini di schiarimento della MVC, mettendo a confronto 65 studi e 6207 pazienti, non è migliorata negli ultimi anni, nonostante l'introduzione di innovazioni tecniche, modifiche nel settaggio dei parametri delle apparecchiature laser e interventi farmacologici nuovi.</p> <p>Attualmente non esiste un trattamento ottimale per le MVC; tuttavia nessuno studio è stato capace individuare una metodica capace di superare il PDL 595-nm in termini di schiarimento della MVC. Questo trattamento rimane quindi il miglior trattamento di prima scelta in termini di efficacia e profilo di sicurezza, pur presentando dei limiti intrinseci nella sua efficacia.</p>	<p>50 van Raath MI, Chohan S, Wolkerstorfer A, van der Horst CMAM, Storm G, Heger M. Port wine stain treatment outcomes have not improved over the past three decades. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019; 33(7):1369-1377. (metanalisi)</p> <p>(Meta-analisi: livello di evidenza 1++)</p>
<p>In uno studio randomizzato controllato di alta qualità il Dual Wavelength Laser =DWL (595nm +1064nm) viene messo a confronto con il tradizionale trattamento con PDL595nm su MVC non trattate, in un campione di 61 pazienti di età media di 19aa: pur presentando efficacia sovrapponibile al PDL, il DWL presenta un maggiore rischio di effetti collaterali tra cui esiti cicatriziali.</p> <p>Gli autori concludono quindi che il suo utilizzo come trattamento di prima scelta non da alcun vantaggio in termini di efficacia e sicurezza rispetto al PDL.</p>	<p>74 Wang T, Chen D, Yang J, Ma G, Yu W, Lin X. Safety and efficacy of dual-wavelength laser (1064 + 595 nm) for treatment of non-treated port-wine stains. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018;32(2): 260-264</p> <p>(RCT, livello di evidenza 1+)</p>
<p>Review narrative</p> <p>Confermano l'uso del PDL come Gold standard nelle MC per buon profilo di efficacia ed un profilo di sicurezza buono ma decrescente dai sui fototipi I-III ai fototipi IV e V in termini di pigmentazione e cicatrici.</p>	<p>49 Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. Laser treatment of port-wine stains. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol.</i> 2015;8:27-33 (livello di evidenza 3)</p> <p>51 Updyke KM, Khachemoune A. Port-Wine Stains: A Focused Review on Their Management. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2017;16(11):1145-1151 (livello di evidenza 3)</p> <p>25 Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. <i>Otolaryngol</i></p>

	<i>Clin North Am.</i> 2018;51(1):197-211. (livello di evidenza 3)
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
<p>Complessivamente gli studi più significativi di questi ultimi 5aa con chiara identificazione dell'obiettivo dello studio, caratteristiche dei pazienti inclusi, valutazione degli outcome, descrizione di effetti avversi, si dimostrano attendibili e abbastanza coerenti nei risultati rispetto alla letteratura pubblicata prima del 2015. Tutti gli studi concordano nel ritenere ancora oggi che il PulseDye Laser 595-nm sia il trattamento di prima scelta nelle malformazioni vascolari capillari non ipertrofiche e non sottoposte a precedenti trattamenti, pur non dimostrandosi il trattamento ottimale per limiti intrinseci alla metodica è da considerarsi il Gold standard attuale per efficacia e sicurezza; in questa tipologia di MVC non si rilevano sostanziali vantaggi nell'utilizzare tecniche laser differenti dal PDL in termini di efficacia. Non appaiono elementi nuovi da segnalare, per la revisione delle linee guida, non emergono nuove evidenze in favore di modifiche delle attuali indicazioni cliniche al trattamento PDL delle MC rispetto a quanto riportato sino al 2015 in letteratura e nella precedente versione delle linee guida.</p>	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Benefici:	
Il trattamento sortisce diversi vantaggi in termini di efficacia sullo schiarimento della MVC ed ha dei benefici di tipo psico-sociale legati all'impatto estetico MVC specie se localizzata al volto.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Effetti avversi correlati al trattamento PDL:	
il trattamento si è dimostrato avere un buon profilo di sicurezza rispetto ad altre tipologie di laser. I rischi sono minimi e oltre agli effetti collaterali noti ed immediati quali edema e porpora transitori e più raramente abrasioni, croste e bolle, gli effetti collaterali a lungo termine sono ipo/iperpigmentazioni transitorie di alcuni mesi e raramente esiti cicatriziali atrofici soprattutto negli individui di fototipo molto scuro.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Il Discomfort legato alla procedura è accettabile in età adulta tanto da non richiedere nella maggior parte dei casi il ricorso ad alcuna analgesia. Nei bambini, va valutato attentamente e si tende ad associare al	

trattamento una forma di analgesia topica o sistemica a seconda della sede, estensione della lesione e aspetti emotivi soggettivi legati al paziente. Pur avendo un maggiore impatto emotivo su questa fascia di età, l'intervento ha dei benefici non trascurabili e va quindi raccomandato.

7. Fattibilità

L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?

Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.

L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso diversi centri di riferimento dotati di PDL che sono sempre più numerosi. Andrebbe comunque effettuato in centri altamente specializzati.

8. Raccomandazione

Nei pazienti con malformazioni capillari pure mai trattate, il Pulse-Dye Laser è indicato come il trattamento di prima scelta rispetto ad altri tipi di laser vascolari.

Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++

Giustifica brevemente la forza della raccomandazione

La qualità dell'evidenza, valutata tramite checklists per la letteratura analizzata, è risultata alta. Non tutti gli studi esaminati (95) sono stati giudicati rilevanti per la popolazione target, per cui molti sono stati scartati; le misure di outcome dei risultati non sono complessivamente ottimali e spesso basate su scale IGA gravate da una certa soggettività; le conclusioni sono però coerenti e prendono in considerazione la presenza di possibili bias nell'analisi dei dati.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Diversi metodi vengono utilizzati nel tentativo di poter prevedere e quantificare la risposta clinica al trattamento laser: analisi clinico-morfologiche: valutano mediante l'uso di fotografie seriate, e l'uso di scale IGA una serie di parametri quali la sede anatomica, il colore della lesione, l'ipertrofia associata, l'età del paziente, il fototipo traducendoli in dati semi-quantitativi attraverso l'applicazione di diverse scale di valutazione. Queste metodiche sono gravate da una certa soggettività, ma sono quelle maggiormente utilizzate nella pratica clinica. Metodi strumentali di imaging: valutano più oggettivamente profondità e calibro dei vasi capillari intradermici. Tra queste: dermatoscopia, microscopia confocale, video-capillaroscopia, fotografia tridimensionale, ultrasuoni ad alta frequenza, OCT (opticalcoherencetomography), spettrofotometria. Queste metodiche vengono usate raramente e principalmente a scopo scientifico e di ricerca.

L'assenza di un metodo standardizzato ed oggettivo di facile utilizzo nella pratica clinica impedisce di mettere a confronto efficacemente i risultati dei trials clinci in maniera efficace, riducendo la qualità delle evidenze scientifiche e ripercuotendosi negativamente sulla pratica clinica. Uno sforzo della comunità scientifica e degli addetti ai lavori in questo senso sarebbe auspicabile. L'assenza di misure di outcome oggettive di facile utilizzo nella pratica clinica limita la qualità della ricerca in questo campo e dovrebbe essere un obiettivo da perseguire nel prossimo futuro.

La dermatoscopia sembra essere promettente in questo senso. L'assenza di misure di outcome oggettive di facile utilizzo nella pratica clinica limita la qualità della ricerca in questo campo e dovrebbe essere un obiettivo da perseguire nel prossimo futuro.

Giudizio ponderato	
Trattamento - Quesito 2. Per i pazienti con malformazione vascolare capillare, effettuare il trattamento con Pulse-Dye Laser 595-nm (P) in età infantile (I) piuttosto che in età adulta (C) sortisce dei vantaggi (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica.	Livello di evidenza

Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	
Per rispondere al QUESITO 2, dei 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento (arco temporale 2015-2020) sono stati selezionati 7 studi: n.4 studi di coorte, 3 review narrative	
<p>Studi di coorte</p> <p>1) La popolazione target dello studio (27 pz pediatriche con MVC piane e non trattate di fototipo III e IV) è molto rilevante anche perché, per caratteristiche etniche della popolazione studiata tratta i fototipi (III e IV) normalmente più difficili da trattare con PDL. Non è stata trovata una associazione significativa tra efficacia e età dei pz (ma la coorte è tutta pediatrica) fototipo cutaneo e caratteristiche della lesione (in termini di colore e dimensioni). Nei pz trattati con 595-nm PDL lo schiarimento massimo ottenibile si raggiunge con una media di 5 sedute; la metà del campione (50%) ha ottenuto uno schiarimento >75%, nessun pz ha ottenuto lo schiarimento completo (100%) della lesione (il 50% del campione ha ottenuto uno schiarimento elevato pari al 75%, il 33% uno schiarimento tra 75-50% e il 14% < 50%) La sede anatomica corrispondente al territorio V1 presenta la miglior risposta clinica al trattamento rispetto a V2. Il PDL è un trattamento efficace ma non perfetto e relativamente sicuro in età pediatrica.</p> <p>2)La popolazione (98 pz) di questo studio retrospettivo è costituita da pz con MVC non trattate del volto e comprende fototipi IV e V; risulta eterogenea per età (età media 21aa) e caratteristiche della MVC (74 piane e 24 ipertrofiche). Gli autori rilevano nel braccio delle MVC piane uno schiarimento massimo medio del 54% con un miglioramento progressivo direttamente proporzionale al n. di sedute (massimo a 10 sedute). Effetto collaterale principale la iperpigmentazione transitoria della durata di 6-9 mesi. I dati vanno considerati attendibili e i risultati coerenti con le conoscenze attuali sui limiti del PDL e riferibili a una popolazione con fototipo scuro.</p> <p>3)La popolazione (261pz) di questo studio retrospettivo è costituita da pz dagli 11 ai 60 aa con MVC non trattate del volto e comprende fototipi II e III. Lo schiarimento massimo della lesione si ottiene in media entro le 5 sedute. Nel settaggio del laser, gli impulsi di breve durata (<3ms) risultano più efficaci di quelli a lunga durata. Tanto più precocemente è stato iniziato il trattamento, tanto più è stato efficace in termini di clearance rate (42,9%) L'effetto del laser è correlato alla sede anatomica: guancia, collo e fronte rispondono meglio di aree centofacciali e regione periorale. Tanto maggiore è il grado di ipertrofia tanto minore è la clearance rate effetto collaterale più frequente è l'iperpigmentazione L'età giovane, la localizzazione in porzioni laterali del viso il calibro maggiore dei vasi della lesione il minor grado di ipertrofia comportano un effetto clinico migliore in termini di schiarimento della lesione.</p> <p>4)Studio retrospettivo multicentrico su forme di PWS pediatriche con ipertrofia precoce; relativamente agli effetti del PDL , queste lesioni, pur avendo una clearance rate bassa rispetto alle forme piane,</p>	<p>✓ (14) Sadeghini A, Moghaddas S, Tavakolpour S, Teimourpour A, Danespazhooh M, Mahmoudi H. Treatment of port wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 27 pediatric patients: A prospective study in the Iranian population. <i>J Cosmet Laser Ther.</i> 2019;21(7-8):373-377</p> <p><i>Studio di coorte prospettico; livello di evidenza 2+</i></p> <p>✓ (15) Khandpur S, Sharma VK. Assessment of Efficacy of the 595-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Facial Port-Wine Stains in Indian Patients. <i>DermatolSurg.</i> 2016;42(6):717-726.</p> <p><i>Studio di coorte retrospettivo; livello di evidenza 2-</i></p> <p>✓ (16) Li D, Chen B, Zhang H, Yuan Y, Fan W, Ying Z. Retrospective study of the treatment of port-wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 261 Chinese patients [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. <i>Lasers Med Sci.</i></p> <p><i>Studio di coorte retrospettivo; livello di evidenza 2-</i></p>

<p>mostrano decisamente effetti migliori in termini di schiarimento se il trattamento avviene entro 6 anni e non oltre.</p> <p>4) studio retrospettivo multicentrico su MC con ipertrofia comparsa in età pediatrica. 67 pazienti pediatrici con MC con ipertrofia precoce sono stati sottoposti a trattamento Pulsed-dye laser (PDL). La coorte di pazienti è stata suddivisa in due bracci: pz trattati entro i 2aa e pz trattato entro i 6aa. Della coorte di pz trattati il 3% dei pz ha raggiunto una clearance completa della lesione. Una clearance <50% è stata raggiunta dal 67.2% dei pazienti e 1.5% di loro è andato incontro a peggioramento dopo PDL. Non si è osservata una differenza statisticamente significativa tra i due bracci in termini di clearance completa della lesione, mentre considerando come end point una clearance rate di almeno il 50%, il trattamento precoce si è dimostrato più favorevole (50% vs 24% and 46% vs 21%, rispettivamente) rispetto a quando il trattamento è stato iniziato più tardivamente dopo i 6aa. Sebbene nelle forme ipertrofiche la risposta al PDL appaia significativamente meno favorevole, i risultati dello studio suggeriscono che anche in queste forme, iniziare il trattamento precocemente permette di raggiungere migliori risultati rispetto al trattamento tardivo.</p>	<p>✓ (8) Passeron T, Salhi A, Mazer JM, et al. Prognosis and response to laser treatment of early-onset hypertrophic port-wine stains (PWS). <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2016;75(1):64-68. Studio retrospettivo livello di evidenza 2-</p>
<p>Review narrative</p> <p>Solitamente la decisione di intraprendere un trattamento laser dipende dalla sede e dalle dimensioni della MVC. Rischi e benefici del trattamento PDL, evoluzione naturale della MVC non sottoposta a trattamento dovrebbero essere prospettati e discussi con il paziente e le famiglie. In particolare per quanto riguarda le MVC del volto, esse possono rappresentare una stigmata fonte di stress e sviluppo di scarsa autostima. Sebbene non vi siano studi prospettici che confermano che l'uso precoce del PDL riduca la progressione della MVC in termini di inscurimento, ipertrofia tissutale ed ossea e comparsa di lesioni nodulari, continua ad essere opinione comune nei panel degli esperti (opinione espressa in tutte le tre diverse review narrative) che un trattamento precoce nei primi anni di vita sortisca diversi vantaggi in termini di</p> <ul style="list-style-type: none"> • efficacia sullo schiarimento della MVC • controllo della sua evoluzione peggiorativa nel tempo • benefici di tipo psico-sociale. 	<p>✓ (1) Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. Laser treatment of port-wine stains. <i>ClinCosmetInvestigDermatol.</i> 2015;8:27-33 Revisioni narrative: livello di evidenza 4</p> <p>✓ (4) Updyke KM, Khachemoune A. Port-Wine Stains: A Focused Review on Their Management. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2017;16(11):1145-1151 Revisioni narrative: livello di evidenza 4</p> <p>✓ (25) Lee JW, Chung HY. Capillary Malformations (Portwine Stains) of the Head and Neck: Natural History, Investigations, Laser, and Surgical Management. <i>OtolaryngolClin North Am.</i> 2018;51(1):197-211. Revisioni narrative: livello di evidenza 4</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?</p>	

<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>
Tutti gli studi concordano nel ritenere che il Pulse-Dye Laser 595-nm il trattamento di prima scelta nelle MC non sottoposte a precedenti trattamenti, e che vada iniziato precocemente dimostrandosi più efficace in questa fascia di età che in età adulta; presenta un profilo di sicurezza buono; sebbene l'evidenza sia tecnicamente modesta, l'importanza clinica dell'argomento è tale da far comunque formulare comunque una raccomandazione forte.
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>
Sono rilevanti per la popolazione target
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>
Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>
Benefici: <ul style="list-style-type: none"> • un trattamento precoce nei primi anni di vita sortisce diversi vantaggi in termini di efficacia sullo schiarimento della MVC in relazione alle caratteristiche anatomiche della cute del bambino ed in relazione alle caratteristiche della MC in età infantile • benefici di tipo psico-sociale legati all'impatto estetico MVC specie se localizzata al volto.
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>
Effetti avversi correlati al trattamento PDL: il trattamento ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza rispetto ad altre tipologie di laser. I rischi sono minimi e oltre agli effetti immediati post-trattamento quali frequenti edema e porpora transitori e più raramente abrasioni e bolle, gli effetti collaterali peggiori a lungo termine appaiono ipo/iperpigmentazioni transitorie di alcuni mesi e in casi molto rari esiti cicatriziali.
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>
Il Discomfort legato alla procedura è accettabile in età adulta tanto da non richiedere nella maggior parte dei casi il ricorso ad alcuna analgesia. Nei bambini il discomfort va valutato attentamente e si tende ad associare il trattamento ad una forma di analgesia topica o sistemica a seconda della sede, estensione della lesione e aspetti emotivi soggettivi legati al paziente. Pur avendo un maggiore impatto su questa fascia di età, l'intervento ha dei benefici non trascurabili. Le attuali indicazioni cliniche al trattamento precoce con PDL delle MVC rispetto a quanto riportato sino al 2015 rimangono confermate in termini di efficacia, ed il profilo di sicurezza della procedura in se rimane buono.
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>

<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso diversi centri di riferimento dotati di PDL che sono sempre più numerosi. Andrebbe comunque effettuato in centri altamente specializzati	
8. Raccomandazione	
Nei pazienti con malformazioni capillari, il trattamento con Pulse-Dye Laser in età precoce è indicato specie in caso di localizzazioni al volto	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per la letteratura analizzata, è risultata complessivamente buona. Non tutti gli studi esaminati sono stati giudicati rilevanti per la popolazione target, per cui molti sono stati scartati; le misure di outcome dei risultati non sono complessivamente ottimali e spesso basate su scale IGA gravate da una certa soggettività; le conclusioni sono però coerenti e prendono in considerazione la presenza di possibili bias nell'analisi dei dati. Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati (raccomandazione forte a favore)	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Effetti della anestesia generale sullo sviluppo neurocognitivo dei bambini, al fine di definire al meglio le modalità con cui effettuare le sedute PDL in età pediatrica.	

Giudizio ponderato	
Trattamento - Quesito 3. Per i pazienti con malformazione capillare sottoposti a trattamento con Pulse-Dye Laser 595-nm l'associazione di farmaci topici antiangiogenetici rispetto al solo trattamento PDL sortisce dei vantaggi?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al QUESITO 3, dei 95 articoli estratti dalla letteratura sull'argomento PDL e MC (arco temporale 2015 -2020) è stata selezionata una Review narrativa del 2018 e 3 ulteriori articoli	
Review narrativa sull'efficacia della terapia topica da utilizzare in associazione a PDL nel post trattamento laser delle MC nel tentativo di contrastare con maggior efficacia la neo-angiogenesi che avviene durante la fase di rimodellamento tissutale. 1) PDL e timololo Il timololo non ha dimostrato un'efficacia significativa secondo l'analisi della letteratura analizzata nella review, ma si tratta di un solo un articolo pubblicato del 2014; si conclude comunque che l'associazione timololo+PDL non ha dato dei risultati superiori al PDL in monoterapia che avessero una rilevanza statistica. 2) PDL e imiquimod L'associazione ha dato risultati favorevoli ma per l'imiquimod, la review del 2018 analizza solo due studi: - <u>Chang CJ, Hsiao YC, Mihm MC Jr, Nelson JS. Pilot study examining the combined use of pulsed dye laser and topical Imiquimod versus</u>	- (78) <i>Lipner SR. Topical Adjuncts to Pulsed Dye Laser for Treatment of Port Wine Stains: Review of the Literature. Dermatol surg 2018; 0:1-7</i> <i>(review narrativa della letteratura)</i> Livello di evidenza 4

laser alone for treatment of port wine stain birthmarks. Lasers Surg Med. 2008;40(9):605-610

Studio pilota su 20 pz del 2008 in cui mediante spettrometro viene dimostrato uno schiarimento maggiore nelle aree trattate con terapia combinata, ma con un'inscurimento della lesione nell'arco dei 12 mesi successivi.

- Tremaine AM et al. Enhanced port-wine stain lightening achieved with combined treatment of selective photothermolysis and imiquimod. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 634-41

Studio del 2012 randomizzato in cieco e placebo controllato su 24 pazienti in cui mediante cromometro viene dimostrata una maggiore efficacia del trattamento combinato: i due studi sono coerenti tra loro e ben realizzati con livello di evidenza 2-.

Da allora (review del 2018) nessun altro studio è stato pubblicato sull'argomento sebbene i risultati sembrino incoraggianti e misurati con metodiche oggettive quindi abbastanza attendibili.

3) PDL rapamicina

Per la rapamicina la review analizza una letteratura più ampia che comprende oltre a 4 studi preclinici (tutti a favore dell'efficacia del trattamento con rapamicina), 1 caso clinico trattato con successo con rapamicina orale e i seguenti 3 studi clinici con rapamicina topica i cui risultati appaiono contrastanti:

- Marqués L, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intra-individual placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):151-8

RCT in doppio cieco di fase II su 23 pazienti con MC del volto con livello di evidenza 2+, a favore dell'efficacia del trattamento combinato;

- Greveling K, et al.. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)-A randomized controlled trial. Lasers Surg Med. 2017;49(1):104-109

un RCT prospettico su 14 pazienti con MC del tronco e delle estremità. Livello di evidenza 2+, a sfavore del trattamento combinato che non supera i risultati del trattamento laser in monoterapia

- Doh EJ, Ohn J, Kim MJ, Kim YG, Cho S. Prospective pilot study on combined use of pulsed dye laser and 1% topical rapamycin for treatment of nonfacial cutaneous capillary malformation. J Dermatolog Treat. 2017;28(7):672-677

uno studio prospettico controllato open-label su 6 pazienti con MC del tronco e arti. Livello di evidenza 2-. a sfavore del trattamento combinato che non supera i risultati del solo trattamento laser in monoterapia.

RCT su Timololo

Studio randomizzato su 9 pazienti trattati con timololo topico dopo PDL; non viene rilevata un'efficacia statisticamente significativa nell'utilizzo del timololo in associazione al PDL rispetto al PDL in monoterapia. (l'articolo non viene compreso tra quelli analizzati dalla review e vien quindi citato separatamente)

- (75) Cheon, SJ et al. Treatment of capillary malformation using topical timolol combined with 585-nm pulsed dye laser: a prospective, randomized,

	<p><i>split-lesion study. JEADV 2017, 31, e307–e348</i></p> <p>Livello di evidenza 2</p>
<p>Rapamicina: In letteratura, dal 2018 (successivi alla review del 2018), sono stati pubblicati altri studi sull'argomento di cui 2 sono stati selezionati</p> <p><i>RCT su 14 pazienti, studio prospettico</i> <i>Terapia adiuvante con rapamicina topica 0,1%; percentuale di schiarimento misurata con metodo colorimetrico, i risultati sono a sfavore di una maggiore efficacia del trattamento combinato rispetto al laser in monoterapia.</i></p> <p><i>Case series su 5 pz</i> <i>Valuta efficacia e sicurezza del trattamento combinato con Rapamicina topica a concentrazioni variabili da 0,5 a 1% su MC trattate con multiple sedute PDL. Gli autori concludono per una efficacia maggiore della terapia combinata nelle MC resistenti al laser in monoterapia. Manca documentazione fotografica iniziale, le concentrazioni della rapamicina topica sono diverse nei 5 pazienti.</i></p>	<p>- (76) Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)-A randomized controlled trial. <i>Lasers Surg Med.</i> 2017;49(1):104-109.</p> <p>Livello di evidenza 2-</p> <p>- (77) Musalem HM, Alshaikh AA, Tuleimat LM, Alajlan S. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone. <i>Ann Saudi Med.</i> 2018;38(5):376-380</p> <p>Livello di evidenza 3</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Il PDL rappresenta il Gold standard nel trattamento delle MC, ma ha una efficacia parziale. Il suo utilizzo risulta nella maggior parte dei casi in una clearance incompleta della MC nonostante le numerose sedute di trattamento. La MC spesso dopo un iniziale schiarimento tende a rivascolarizzarsi, come riportato da molti autori, dopo trattamento PDL come conseguenza della neoangiogenesi che avviene in fase di rimodellamento tissutale. Questo rende ragione del tentativo di trovare dei metodi alternativi o complementari per migliorare i risultati del laser.</p> <p>In Conclusione, dalla revisione della letteratura, gli studi sul il timololo+ PDL per le MC sono solo due, ma concordi nel negare la sua efficacia, per l'imiquimod i due studi pubblicati sembrerebbero mostrare una certa efficacia, ma sono troppo pochi e sono stati effettuati su coorti troppo piccole per trarre delle conclusioni definitive; per la rapamicina, pur essendoci degli RCT e la letteratura sia più numerosa e di migliore qualità in termini di evidenze, vi è una certa discordanza nei risultati ottenuti: probabilmente il trattamento di diverse aree anatomiche rappresenta un bias, così come l'utilizzo negli studi di diverse concentrazioni del farmaco.</p> <p>Si conclude quindi che evidenze conseguenti alla revisione della letteratura sull'argomento sono al momento scarse ed i risultati contraddittori.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Sono rilevanti per la popolazione target</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Sono possibili bias di pubblicazione, non finanziamenti di industrie</p>	

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Benefici: Possibile ma non provato aumento della rate of clearance del trattamento laser nel tempo per blocco della angiogenesi	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Effetti avversi correlati al trattamento: Timololo: non vengono descritti ma sono noti da studi condotti su emangimi infantili e sono riconducibili a quelli della classe dei beta-bloccanti; tuttavia sono raramente descritti a seguito dell'applicazione topica di timololo. Imiquimod: dermatiti da contatto, eritema e croste in sede di applicazione, iperpigmentazione. Rapamicina topica: prurito in sede di applicazioni e dermatiti allergiche da contatto	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Il Discomfort legato alla procedura è accettabile	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è al momento attuabile in contesto nazionale presso diversi centri di riferimento dotati di PDL che sono sempre più numerosi. Andrebbe comunque effettuato in centri altamente specializzati	
8. Raccomandazione	
Nei pazienti con malformazioni capillari trattate con Pulse-Dye Laser l'associazione di farmaci antiangiogenetici ad uso topico ha dato dei risultati contrastanti. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se il loro utilizzo abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia.	Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Il bilancio tra effetti indesiderati ed effetti desiderati è incerto. Dalle evidenze della letteratura, imiquimod, e rapamicina hanno mostrato una certa efficacia ma al momento sono ancora oggetto di valutazione. Non è possibile formulare una raccomandazione sull'efficacia clinica del loro utilizzo. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la Checklist per la letteratura analizzata, è risultata scarsa. Gli studi esaminati sono studi con popolazione poco numerosa, le conclusioni sono discordanti. Le evidenze sono deboli e troppo scarse come numero per trarre delle conclusioni sull'argomento e formulare una raccomandazione	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Considerando i limiti intrinseci alla metodica PDL nel trattamento delle MC, certamente l'individuazione di un trattamento topico che possa migliorare l'efficacia del trattamento laser complementandolo è un argomento centrale su cui la ricerca dovrebbe compiere maggiori sforzi; ulteriori studi prospettici sui farmaci neoangiogenetici su coorti di pazienti più ampie aiuterebbero a trarre delle conclusioni più solide sull'argomento.	

Sebbene studi preliminari sull'uso della terapia antiangiogenetica abbiano dimostrato una certa efficacia nel trattamento delle PWS resistenti alla laserterapia, le pathways coinvolte nel mantenimento della lesione e nel rimodellamento del tessuto endoteliale della MC devono essere maggiormente investigati. Maggiori conoscenze in questo senso si tradurrebbero nella individuazione di trattamento più efficaci e selettivi.

CAPITOLO MALFORMAZIONI VENOSE (10 Quesiti totali)

INTRODUZIONE

Quesito 1: Giudizio ponderato non presente in quanto le raccomandazioni sono state importate dalla LG SISAV 2015.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Giudizio ponderato	
Quesito 1. In pazienti con clinica suggestiva di Malformazione venosa comune (P), l'Ecocolordoppler (I) rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1, sono stati individuati: un consensus statement e due revisioni narrative della letteratura che consideravano l'imaging ad ultrasuoni come metodica di primo livello nell'iter diagnostico. Vi è concordanza con il parere degli esperti nella definizione dell'EcocolorDoppler come esame di primo livello per valutare le caratteristiche della malformazione venosa. Rischio di bias: Il campione esaminato nei vari studi è sempre esiguo, data la rarità della patologia. Inoltre, non ci sono studi che confrontino in maniera statisticamente significativa l'ecocolordoppler con altre metodiche di diagnostiche di primo livello.	4 Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. Journal of neurointerventional surgery. 2017 Jun;9(6):611-617. 4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9. 4 Wang, S. Keisin et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2017 Jul;5(4):587-595.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	

<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
SI	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è di permettere una iniziale, rapida e non invasiva valutazione dell'estensione, dell'emodinamica e della morfologia della malformazione venosa	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessun danno.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'impatto sui pazienti è minimo essendo la metodica non invasiva.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Si nell'intero contesto nazionale, ma essendo un esame operatore- dipendente dovrebbe essere eseguito da personale esperto in materia.	
8. Raccomandazione	
In pazienti con clinica suggestiva di Malformazione venosa comune è indicato eseguire l'Ecocolordoppler, come esame di primo livello, al fine di valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Anche in presenza di un livello di evidenza basso (=4), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore, in quanto gli effetti positivi superano largamente quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna.	

Giudizio ponderato

<p>Quesito 2. In pazienti con ecocolordoppler suggestivo di Malformazione venosa comune (P), quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei (I/C) ad eseguire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione (O)</p>	
<p>Parte A: Qualità dell'evidenza</p>	
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>	
<p>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</p>	<p>Livello di evidenza</p>
<p>Per rispondere al Quesito 2 sono stati analizzati un consensus statement e due revisioni narrative che concordano, dopo l'esecuzione dell'EcoColor Doppler, di completare l'iter diagnostico con la RMN con contrasto come esame di secondo livello.</p>	<p>4 Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. Journal of neurointerventional surgery. 2017 Jun;9(6):611-617.</p> <p>4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9.</p> <p>4 Wang, S. Keisin et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2017 Jul;5(4):587-595.</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Coerenti</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Si</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non ci sono studi recenti che hanno come obiettivo quello di dimostrare in maniera statisticamente significativa la superiorità diagnostica di una metodica.</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Eseguire la RMN con contrasto permette di completare l'iter diagnostico di valutazione della malformazione in termine di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni e di vascolarizzazione.</p>	

<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
Nessuno	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
L'intervento è ben accetto da parte dei pazienti considerando la necessità dell'esecuzione ai fini dell'intervento.	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
È attuabile sul territorio nazionale, ma l'interpretazione delle immagini dovrebbe essere eseguita da radiologi esperti in materia.	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>In pazienti con EcocolorDoppler suggestivo di Malformazione Venosa, è indicato eseguire la RMN con contrasto, come esame di secondo livello, per una corretta valutazione preoperatoria.</p>	<p>Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Anche in presenza di un livello di evidenza basso (=4), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore, in quanto gli effetti positivi superano largamente quelli negativi</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
<p>Quesito 3. In pazienti con diagnosi alla RM di Malformazione venosa faringo-laringea e laterocervicale (P) è opportuno eseguire una laringoscopia preoperatoria (I) per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione (O)?</p>	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>	
<p>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</p>	<p>Livello di evidenza</p>
<p>Per rispondere al Quesito 3 è stata analizzata una revisione sistematica e un consensus statement sul trattamento delle malformazioni venose della testa. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche, con i seguenti risultati: qualità accettabile.</p>	<p>1+ De Maria L. et al. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis. Neurointervention. 2020 Mar;15(1):4-17.</p> <p>4 Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic</p>

	malformations. Journal of neurointerventional surgery. 2017 Jun; 9(6):611-617.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sì	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Valutare il rischio legato all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione per poter eventualmente optare per una tracheostomia preventiva.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Disturbi transitori della regione laringea legati alla laringoscopia	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'eventuale tracheostomia conseguente alla diagnostica con laringoscopia, ha un elevato impatto emotivo sul paziente.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Sì, in tutti i centri prescrittori.	
8. Raccomandazione	
In pazienti con Malformazione venosa faringo-laringea e laterocervicale è sempre indicato eseguire una laringoscopia preoperatoria per valutare i rischi collegati all'intubazione e all'edema post-scleroembolizzazione.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Gli studi emersi dalla letteratura e il parere degli esperti sono concordi nell'esprimere questa raccomandazione perché appare come la miglior pratica sulla base dell'esperienza clinica del panel che redige le linee guida	

9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>
Non ci sono elementi da approfondire per questa specifica raccomandazione

Giudizio ponderato	
Quesito 4. Sono opportuni trattamenti conservativi, in associazione o sostituzione del trattamento invasivo (I), per migliorare la qualità della vita (O) di pazienti con diagnosi di Malformazione venosa comune complicata e localizzata (P)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 4 sono state analizzate due review sistematiche, una review narrativa della letteratura e uno studio di coorte retrospettivo che indicano l'utilità di trattamenti conservativi come l'elastocompressione, la terapia medica e le medicazioni in pazienti con malformazione venosa comune complicata e localizzata. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica e studi di coorte: buona qualità. Si segnala eterogeneità della popolazione in esame e della patologia; campione esiguo.	1+ Langbroek, Ginger B. et al. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. <i>Phlebology</i> . 2018 Feb;33(1):5-13. 1+ Pozzi, Agostino et al. The Typical Presentation Spectrum of Deep Vein Thrombosis Associated with Inferior Vena Cava Malformations. <i>Thrombosis</i> .2016;2016:4965458. 4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. <i>Br J Oral Maxillofac Surg</i> 2017 Jan;55(1):3-9. 2- Wieck, Minna M. et al. Management of pediatric intramuscular venous malformations. <i>J Pediatr Surg</i> . 2017 Apr;52(4):598-601.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	

No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I trattamenti conservativi come le medicazioni, la terapia medica con EBPM e l'elastocompressione permettono di ridurre i rischi di trombosì e le eventuali lesioni ulcerative associate alla malformazione venosa	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Non ci sono danni specifici riportati in letteratura	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Il paziente deve eseguire questi trattamenti in maniera prolungata nel tempo	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è attuabile a basso costo	
8. Raccomandazione	
In presenza di complicanze o malformazioni venose localizzate è indicato associare opportuni trattamenti conservativi, come la terapia medica e l'elastocompressione.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano largamente quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 5. Nei pazienti con clinica invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe (P) è indicato un trattamento invasivo (I) per migliorare la qualità della vita e l'emodinamica della malformazione (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza

<p>Per rispondere al Quesito 5 sono state analizzate una revisione sistematica e metanalisi, uno studio di coorte retrospettivo e una revisione narrativa che indicano la necessità di eseguire un trattamento invasivo in caso di clinica invalidante per il paziente, alterazioni emodinamiche o complicanze severe correlate alla malformazione. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica e studio di coorte: buona qualità la revisione sistematica, qualità accettabile lo studio di coorte. Si segnala eterogeneità del campione e assenza di una valutazione standardizzata del miglioramento della qualità della vita.</p>	<p>2- Wieck, Minna M. et al. Management of pediatric intramuscular venous malformations. J Pediatr Surg. 2017 Apr;52(4):598-601.</p> <p>4 Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9.</p> <p>1++ Horbach, Sophie E. R. et al. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan;137(1):244-56.</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Vi è coerenza tra gli studi analizzati.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>No</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Un trattamento invasivo è fondamentale in pazienti con alterazioni cliniche sintomatiche ed estetiche per migliorare l'emodinamica della malformazione e la qualità della vita dei pazienti</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Sia la scleroembolizzazione che il trattamento chirurgico possono essere gravate da diverse complicanze tra cui la necrosi cutanea, l'embolia polmonare, la neurotossicità, la mancata eradicazione della malformazione ed estese cicatrici cutanee.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Il trattamento invasivo determina un miglioramento della qualità della vita dei pazienti</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i></p>	

<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è attuabile solamente nei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari	
8. Raccomandazione	
Il trattamento invasivo è indicato in tutti i pazienti con clinica invalidante, alterazioni emodinamiche e complicanze severe, per migliorarne la qualità della vita e l'emodinamica della malformazione stessa.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano largamente quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 6. Nelle malformazioni venose (P), qual è l'efficacia comparativa della scleroembolizzazione con etanolo o altri agenti (I) rispetto al trattamento chirurgico ablativo (C), come trattamento di prima linea	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 6 sono state analizzate quattro review sistematiche della letteratura che indicano l'efficacia della scleroembolizzazione con diversi agenti, senza definire nettamente la superiorità di uno di questi, sia come pretrattamento che come trattamento elettivo. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica: buona qualità.	1+ Horbach, Sophie E. R. et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016 Mar;69(3):295-304. 1++ <u>Lucio De Maria, Paolo De Sanctis et al.</u> Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis Neurointervention. 2020 Mar;15(1):4-17. 1++ <u>Kristina R Asdahl et al.</u> Outcome Measures After Sclerotherapy of Venous Malformations: A Systematic Review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Aug; 41(8):1141-1151. 1++ Horbach, Sophie E. R. et al. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan; 137(1):244-56.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	

<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La scleroembolizzazione determina la riduzione delle dimensioni della malformazione con minor impatto estetico e minor sanguinamento rispetto alla chirurgia, con miglioramento notevole della sintomatologia e dell'emodinamica.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Per la scleroembolizzazione sono riportate diverse complicanze locali e sistemiche tra cui la necrosi cutanea, l'embolia polmonare e la neurotossicità.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Le malformazioni di ampio calibro necessitano di interventi reiterati nel tempo. Nell'immediato post-operatorio si manifesta edema perilesionale e dolore trattabile con terapia cortisonica ed antalgica	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è attuabile solamente nei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari	
8. Raccomandazione	
Come trattamento invasivo, nelle malformazioni venose è sempre indicata la scleroembolizzazione, sia come pre-trattamento che come trattamento elettivo.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 7. Per il trattamento delle malformazioni venose (P), quale dosaggio di etanolo deve essere utilizzato nella scleroembolizzazione sotto guida fluoroscopica (I/C) per minimizzare i rischi (O)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 7 sono state analizzate due review sistematiche della letteratura e un consensus document che concordano sull' utilizzo di una dose di 1-2 ml/kg di etanolo per minimizzare i rischi correlati al trattamento. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica: buona qualità.	1+ Horbach, Sophie E. R. et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. J Plast Reconstr Aesthet SurgActions. 2016 Mar; 69(3):295-304. 1++ <u>Kristina R Asdahl</u> et al. Outcome Measures After Sclerotherapy of Venous Malformations: A Systematic Review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Aug; 41(8):1141-1151. 4 <u>B B Lee</u> et al. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): Updated 2013 Int Angiol Actions. 2015 Apr;34(2):97-149
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	

<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La dose di 1-2 ml/kg consente di trattare con quantità sufficienti anche malformazioni più grandi, ma riduce il rischio di complicanze	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
L'obiettivo della raccomandazione è ridurre le complicanze riconducibili a dosi eccessive di agente scleroembolizzante.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
La dose consigliata riduce l'impatto sui pazienti in termini di edema post-operatorio e complicanze	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è attuabile solamente nei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari	
8. Raccomandazione	
Nel trattamento di scleroembolizzazione sotto guida fluoroscopica è indicato non superare la dose di 1-2 ml/kg di etanolo, al fine di minimizzare i rischi sistemici e locali correlati al trattamento.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano quelli negativi	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 8. Nei pazienti con Malformazione venosa focale o con vene embrionarie (P) è indicato un trattamento chirurgico ablativo (I) rispetto al solo trattamento di scleroembolizzazione (C)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 8 sono state analizzate una review sistematica e una review narrativa della letteratura che indicano la necessità di eseguire il trattamento chirurgico in caso di lesione focale, trombosi, presenza del tronco embrionario, agenesia della vena cava e la necessità di deconnessione dal circolo venoso profondo. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la Checklist per revisione sistematica: buona qualità.	1+ Pozzi, Agostino et al. The Typical Presentation Spectrum of Deep Vein Thrombosis Associated with Inferior Vena Cava Malformations. Thrombosis. 2016;2016:4965458. 4

Si segnala che il campione esaminato nei vari studi è sempre esiguo, data la rarità della patologia e l'eterogeneità dei trattamenti.	Fowell, C. et al. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. Br J Oral Maxillofac Surg 2017 Jan;55(1):3-9.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nei casi in cui la lesione è focale è possibile garantire la radicalità dell'asportazione, soprattutto con la presenza di trombosi. In presenza di vene embrionarie l'asportazione deve essere eseguita precocemente per evitare la sindrome osteo-angiodistrofica.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Se l'indicazione è appropriata i danni sono limitati, fondamentale che non coesista l'atresia dell' asse venoso profondo.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'intervento può causare complicanze come sanguinamento e cicatrice chirurgica	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è attuabile solamente nei centri specializzati nel trattamento delle malformazioni vascolari	
8. Raccomandazione	
Nelle malformazioni venose focali, specialmente se trombizzate, e nelle malformazioni con persistenza di vene embrionarie, la chirurgia ablativa è particolarmente indicata. Si raccomanda di escludere con gli esami strumentali un'eventuale atresia del circolo venoso profondo, che controindica la chirurgia ablativa dei tronchi embrionari.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+

<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dall'analisi della letteratura garantiscono una qualità di evidenza tale da poter formulare questa raccomandazione, poiché gli effetti positivi superano quelli negativi
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>
Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 9. In pazienti con Malformazione venosa cranio-facciale estesa (P) è necessario eseguire interventi di chirurgia ricostruttiva (I) per garantire il miglior risultato estetico-funzionale (O)	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 9 sono state analizzate due revisioni sistematiche sul trattamento delle malformazioni venose della testa. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche, con i seguenti risultati: qualità accettabile + per entrambe. Si segnala che la maggior parte degli studi non si incentrano sulla valutazione statisticamente significativa del miglioramento della qualità della vita.	1+ Heit, Jeremy J. et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. Journal of neurointerventional surger. 2017 Jun;9(6):611-617. 1+ <u>Lucio De Maria, Paolo De Sanctis et al.</u> Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis Neurointervention. 2020 Mar;15(1):4-17.
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza tra gli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>	
Sì	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	

Nei casi in cui l'exeresi chirurgica si associa a demolizioni tissutali ampie è necessario associare interventi di chirurgia ricostruttiva per migliorare il risultato estetico-funzionale	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Disturbi correlati al post-operatorio chirurgico della regione	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Migliora la qualità della vita dei pazienti	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Sì, in tutti i centri competenti .	
8. Raccomandazioni	
Nelle malformazioni venose cranio-facciali estese è indicato eseguire interventi di chirurgia ricostruttiva per garantire il miglior risultato estetico-funzionale.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Gli studi emersi dalla letteratura sono concordi nell'esprimere questa raccomandazione	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Non ci sono elementi da approfondire per questa specifica raccomandazione	

CAPITOLO MALFORMAZIONI ARTERO-VENOSE (4 Quesiti totali)

Giudizio ponderato	
Quesito 1. In pazienti con clinica suggestiva di malformazione artero-venosa, l'Ecocolordoppler rappresenta l'esame di primo livello più idoneo a valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
	Livello di evidenza
1) Laroche (2017): raccomandazioni e standards di qualità della Società Francese di Medicina Vascolare	4
2) Soulez 2019: discorso generale che considera ecodoppler primo esame	4
3) Lee 2013: cosensus internazionale di esperti che considerano l'ecodoppler il primo esame	4
4) Gilbert 2017: review sulla diagnosi e trattamento	4
5) Samadi 2019: discorso specifico su diagnostica	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	

Esiste un generale accordo che l'esame è efficace. Il principale vantaggio è la assenza di invasività per cui si ritiene che debba comunque essere seguito prima di altre indagini, tutte più invasive. Anche il costo è nettamente minore	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
La indicazione è rilevante per la popolazione. Il confronto con altri esami è a vantaggio dell'ecodoppler per la scarsa invasività come pure per i dati ottenibili in maniera semplice	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Principale beneficio è iniziare lo studio con un esame non invasivo.	
L'esame può orientare verso la scelta degli esami successivi.	
Evita di utilizzare come primo esame una procedura invasiva che potrebbe anche non essere indicata.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessun danno. Eventuali errori diagnostici con lo strumento potrebbero orientare le successive scelte in modo non corretto. Il principale limite è la scarsa esperienza dell'operatore.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Esame semplice e non invasivo. Esame pienamente accettabile dal paziente. Nessuna comorbidità	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Esame di base applicabile in tutto il contesto nazionale.	
Preferibile però se effettuato da esaminatore con un minimo di conoscenze sulla patologia e sulle caratteristiche dei risultati dell'esame.	
8. Raccomandazione	
In pazienti con clinica suggestiva di malformazione artero-venosa è indicato eseguire l'Ecocolordoppler, come esame di primo livello, al fine di valutare le caratteristiche morfologiche ed emodinamiche della malformazione.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
La assoluta maggioranza degli studiosi concorda con la affermazione. L'orientamento secondo la raccomandazione è oramai entrato nella corrente pratica clinica	
9. Raccomandazioni per la ricerca	

<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>
Maggior educazione capillare degli esecutori dell'esame nell'ambito delle malformazioni vascolari

Giudizio ponderato	
Quesito 2. In pazienti con ecocolordoppler suggestivo di malformazione artero-venosa, quali sono gli esami strumentali di secondo livello più idonei a fornire una valutazione preoperatoria adeguata della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
La revisione della letteratura ha individuato 7 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico:	
1) Samadi 2019: trattasi di pubblicazione discorsiva (parere di esperto) senza casistica. Spiega in dettaglio la utilità delle indagini. Riprende parere di altri esperti e conferma	4
2) Lidsky 2011: parere di esperti	4
3) Markovic 2014: parere di esperti che illustra dettagliatamente l'argomento nell'ambito di una review generale	4
4) Breugem, 2001: parere di esperti.	4
5) Gilbert, 2017: parere di esperti con review generale dell'argomento. Non casistica	4
6) Madani 2015: review della letteratura accurato	4
7) Lee, 2013: consensus internazionale di esperti	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Pur essendo tutte pubblicazioni di grado 4, concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
<i>Quale beneficio avrà l'intervento proposto?</i>	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale è di orientare verso tecniche diagnostiche poco invasive e di ottimo risultato. Importante è il fatto di escludere la scelta apriori (fatta spesso in passato) di un esame molto più invasivo, come l'arteriografia, oppure la assenza di esami, ritenuti invece necessari prima di una decisione terapeutica	
<i>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?</i>	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni sono molto modesti (reazioni allergiche al contrasto)	

6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Intervento ampiamente accettabile perché poco invasivo (solo una fleboclisi). Problematica del paziente può essere la claustrofobia.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
In quasi tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
In pazienti con EcocolorDoppler suggestivo di malformazione artero-venosa, è indicato eseguire anche un esame di imaging, in particolare la RM o la TAC con contrasto, come esame di secondo livello, per una corretta valutazione preoperatoria.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Anche se la base di evidenza si basa sul parere di esperti (livello di evidenza = 4), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la difficoltà al confronto fra i casi.	

Giudizio ponderato	
Quesito 3. Nei pazienti con diagnosi di malformazione artero-venosa stabile, asintomatica o oligosintomatica, o con sedi di accesso difficile, sono opportuni trattamenti conservativi in sostituzione del trattamento invasivo?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
La revisione della letteratura ha individuato 5 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico:	
	Livello di evidenza
1) Gilbert, 2017: lavoro descrittivo di un gruppo di esperti	4
2) Johnson 2019: descrittivo sulle tecniche terapeutiche e revisione casistiche	4
3) Lee, 2013: consensus di esperti sulle MAV	4
4) Nassiri N 2015: discorso generale sull'approccio alle MAV	4
5) Liu, 2010 serie di casi sulla progressione della malattia	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
La maggioranza degli autori sono concordi sulla opinione; esiste però anche qualche parere discorde, in minoranza	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	

<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti nel senso di proporre la soluzione con rischi minori	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Lo scopo principale è di evitare interventi che possano peggiorare una situazione stabile e asintomatica. Si tratta di evitare interventi non necessari nel senso di accanimento.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Non ci sono danni. L'unico problema potrebbe essere una progressione spontanea della malattia che però può essere trattata immediatamente, se compaiono sintomi	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Sicuramente accettabile il non intervenire a tutti i costi.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Può essere attuato dappertutto	
8. Raccomandazione	
I trattamenti conservativi devono essere prescritti preferibilmente in caso di quadro clinico stabile, paziente asintomatico o oligosintomatico e in caso di localizzazioni che rendono il trattamento difficile o ad alto rischio	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3-4
Si concorda che la scelta di attendere previene rischi inutili per un paziente in situazione stabile.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Un confronto randomizzato sarebbe utile ma difficile da realizzare per la variabilità dei casi	

Giudizio ponderato
Quesito 4. Quali trattamenti sono efficaci nelle malformazioni artero-venose?
Parte A: Qualità dell'evidenza

La review della letteratura ha individuato 13 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico	
Commento lavori	Livello di evidenza
1) Lee et al (2013): consensus internazionale che illustra chirurgia, embolizzazione, alcolizzazione percutanea, tecnica laser e anche possibilità di combinazione. Parere di esperti	4
2) Conway et al (2015): descrive embolizzazione transarteriosa e venosa e alcolizzazione percutanea	3
3) Kitagawa (2017): studio su combinazione sclerosi con polidocanolo e embolizzazione. Casistica di 33 casi	2+
3) Goldenberg (2015): illustra combinazione di chirurgia e embolizzazione in sede craniofacciale. 32 casi	3
4) Gilbert (2017): illustra embolizzazione transarteriosa, chirurgia e alcolizzazione.	4
5) Wohlemuth (2015): illustra la embolizzazione transvenosa con onyx. Casistica di 11 casi	3
6) Prasetyono (2010): review della letteratura sulla efficacia della alcolizzazione percutanea.	3
7) Do (2005): illustra alcolizzazione percutanea	4
8) Do (2017): trattamento con etanolo di MAV intraossee con combinazione di embolizzazione	4
9) Yang (2020): MAV intraossee trattate con tecnica combinata di embolizzazione con spirali ed etanolo. Serie di 12 pazienti	3
10) Su (2015): utilizzo della alcolizzazione percutanea nelle MAV periorbitali. Casistica di 16 casi	3
11) Jin (2018): utilità della alcolizzazione percutanea per curare lesioni cutanee croniche da MAV. Casistica di 12 casi	3
11) Mimura (2020): illustra tempi di embolizzazione pre chirurgia e strategie di embolizzazione. Linee guida, parere di esperti	4
12) Berlien (2015): testo descrittivo sulle applicazioni laser nelle MAV	4
13) Hintringer (2009): descrizione applicazione laser	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli autori sono concordi sulle opinioni in merito alle singole tecniche. Concordano anche sulla individualità del programma terapeutico da proporre al singolo paziente per via della grande variabilità di sede, estensione ed evoluzione della malattia.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sì	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	

<p>Per ogni paziente va scelta una specifica strategia terapeutica, mediante un intervento fra quelli elencati oppure anche una combinazione di questi. Anche il timing, in caso di interventi multipli, va deciso caso per caso. La accurata scelta terapeutica dovrà mirare al miglior rapporto fra rischi e benefici. Scopo è quello di ottenere una occlusione o rimozione completa del nido di MAV. Outcome ideale è la scomparsa della patologia. Se la occlusione o rimozione non potrà essere completa, il traguardo è una riduzione parziale con miglioramento importante della sintomatologia.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>I danni possono essere: ischemia, necrosi, più o meno estesa, deficit nervoso (molto raro) oppure un improvviso peggioramento della MAV per un fenomeno di attivazione legato all'intervento. In alcuni casi possono manifestarsi anche emorragie gravi. Questo fenomeno è però imprevedibile.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>L'intervento, se efficace, ha lo scopo di eliminare la patologia e i sintomi oppure di ridurli in maniera significativa. Questo comporterà un importante miglioramento della qualità di vita del paziente. Le complicanze, difficilmente prevedibili, possono anche portare a un peggioramento delle condizioni del paziente. In caso di peggioramento importante si potrebbe arrivare a dover procedere a delle amputazioni.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Le varie procedura sono attuabili tecnicamente in gran parte del territorio nazionale. Tuttavia, sia per una scelta del tipo di trattamento che per la sua esecuzione e anche per il timing di procedure combinate, è consigliato la esecuzione in un centro dedicato o comunque con buona esperienza di tipo multidisciplinare nel trattamento delle MAV. Tali centri sono attualmente molto rari nel nostro paese e anche all'estero.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Data la grande variabilità delle MAV, la scelta della tecnica terapeutica deve essere fatta specificamente per il singolo caso. Se utile e necessario, possono essere impiegate combinazioni di tecniche.</p>	<p>Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p>
<p>Le possibilità terapeutiche sono molto varie e va fatta una scelta individuale specifica per il caso. Non esistono studi attendibili di confronto fra le singole terapie per via della grande variabilità dei casi</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Necessari studi con ampie casistiche che confrontino i risultati delle varie metodiche. Si tratta di studi non semplici da realizzare per la variabilità dei casi e le esperienze limitate a pochi gruppi.</p>	

CAPITOLO MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE (25 Quesiti totali)

INTRODUZIONE

Quesito 1 e Quesito 2: Giudizi ponderati non presenti in quanto sono state formulate raccomandazioni di buona pratica clinica basate sull'esperienza del panel. Tali raccomandazioni non sono supportate da evidenze scientifiche a causa dell'assenza in letteratura di studi riguardanti i quesiti specifici.

Quesito 3: Giudizio ponderato non presente in quanto è stata formulata una raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel. Non essendoci pubblicazioni sufficienti per rispondere a tale quesito, la decisione di intraprendere o meno la sorveglianza oncologica è lasciata al clinico sulla base del dato genetico e delle caratteristiche cliniche del paziente.

SINDROME DI KLIPPEL TRENAUNAY

Giudizio ponderato	
Quesito 1: Quali sono le indagini strumentali necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti con clinica suggestiva per SKT?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 2 revisioni narrative ed un 1 case series che descrivevano pazienti con sindrome di Klippel-Trenaunay e che hanno definito che l'Ecocolordoppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente.	3-4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza fra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non applicabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni derivanti da un incompleto inquadramento diagnostico della SKT sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti dall'esame diagnostico necessario per il corretto inquadramento. Inoltre l'esame ha una rilevanza significativa nella pianificazione dell'iter terapeutico.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	

La diagnostica strumentale necessaria è accettabile per i pazienti e familiari.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La diagnostica strumentale necessaria dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.	
8. Raccomandazione	
In pazienti con clinica suggestiva per SKT è indicato eseguire l'Ecocolordoppler dell'arto affetto dalla malformazione vascolare come esame di primo livello ai fini dell'inquadramento diagnostico del paziente.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Tutti gli studi analizzati sono concordi con la raccomandazione e la diagnostica strumentale indicata comporta maggior beneficio che danno per tutti i pazienti. La raccomandazione è forte a favore anche se basata su livelli di evidenza bassi.	
9. Raccomandazioni per la ricerca Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Nessuno	

Giudizio ponderato	
Quesito 2: Nei pazienti affetti da SKT con dismetria degli arti inferiori è indicato un follow-up radiografico ai fini di una correzione precoce del difetto?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati in letteratura 3 case series e 3 revisioni narrative che descrivono la necessità di eseguire un follow-up radiologico durante l'età evolutiva al fine di individuare precocemente le dismetrie degli arti nei pazienti con SKT. ✓ <i>Sung, H. M., Chung, H. Y., Lee, S. J., Lee, J. M., Huh, S., Lee, J. W., ... & Cho, B. C. (2015). Clinical experience of the Klippel-Trenaunay syndrome. Archives of plastic surgery, 42(5), 552.</i> ✓ <i>Brandigi, E., Torino, G., Messina, M., Molinaro, F., Mazzei, O., Matucci, T., & Gutiérrez, J. C. L. (2018). Combined capillary-venous-lymphatic malformations without overgrowth in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 6(2), 230-236.</i> ✓ <i>Wang, S. K., Drucker, N. A., Gupta, A. K., Marshalleck, F. E., & Dalsing, M. C. (2017). Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 5(4), 587-595.</i> ✓ <i>Schoch, J. J., Nguyen, H., Schoch, B. S., Anderson, K. R., Stans, A. A., Driscoll, D., & Tollefson, M. (2019). Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. Journal of children's orthopaedics, 13(5), 457-462.</i> ✓ <i>Labott, J. R., Wyles, C. C., Houdek, M. T., Tollefson, M. M., Driscoll, D. J., Shaughnessy, W. J., & Sierra, R. J. (2019). Total knee arthroplasty is safe and</i>	3-4

<p><i>successful in patients with Klippel-Trénaunay syndrome. The Journal of arthroplasty, 34(4), 682-685.</i></p> <p>✓ <i>Ishikawa, K., Yamamoto, Y., Funayama, E., Furukawa, H., & Sasaki, S. (2019). Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome. Advances in Wound Care, 8(6), 246-255.</i></p>	
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Vi è coerenza fra le conclusioni degli studi analizzati.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Individuazione precoce delle dismetrie degli arti durante l'età evolutiva nei pazienti con SKT permette di ottimizzare il timing terapeutico ai fini di ottenere una simmetria degli arti alla maturità scheletrica.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>I danni del follow-up radiografico sono dovuti all'esposizione ai raggi x</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Il follow-up radiologico è accettabile per i pazienti e familiari.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>L'esame radiologico è eseguibile anche in età pediatrica senza necessità di sedazione anestesiológica su tutto il territorio nazionale.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>In presenza di dismetria degli arti inferiori è indicato un attento follow-up ortopedico durante l'età evolutiva mediante Radiografia (RX) comparata periodica degli arti ai fini di una correzione precoce del difetto.</p>	<p>Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i></p>	

Tutti gli studi analizzati sono concordi nell'indicare come il follow-up radiografico eseguito durante l'età evolutiva comporti maggior beneficio che danno per tutti i pazienti. La raccomandazione è forte a favore anche se basata su livelli di evidenza bassi.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Nessuno

Giudizio ponderato

Quesito 3: L'elastocompressione rappresenta una terapia conservativa efficace nella SKT?

Parte A: Qualità dell'evidenza

1. Quanto affidabili sono gli studi?

Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.

Per rispondere al Quesito 3 è stata individuata in letteratura una review sistematica (qualità elevata), che valuta il beneficio della terapia conservativa mediante elastocompressione in paziente con sindrome di Klippel-Trenaunay. ✓ Langbroek, G. B., Horbach, S. E., van der Vleuten, C. J., Ubbink, D. T., & van der Horst, C. M. (2018). Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. <i>Phlebology</i> , 33(1), 5-13	Livello di evidenza 2++
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------

2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?

Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.

Review sistematica di studi osservazionali di basso livello di evidenza. Gli studi analizzati concordano sul beneficio della terapia conservativa.

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?

Ad esempio, gli studi:

- *includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?*
- *argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?*
- *utilizzano risultati indiretti (surrogati)?*
- *utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?*

Sì, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati.

4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?

Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.

Non sono stati riscontrati bias di pubblicazione.

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione

5. Bilanciare benefici e danni

Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.

Quale beneficio avrà l'intervento proposto?

Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Riduzione della coagulopatia intralesionale, miglioramento dei sintomi, riduzione dell'edema e protezione dai traumatismi, prevenzione delle complicanze.

Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?

Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.

Nessun danno. Il trattamento conservativo è esente da rischi significativi.

6. Impatto sui pazienti

Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?

<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'impatto del trattamento conservativo è minimo.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Il trattamento è accettabile per il paziente e per la famiglia.	
8. Raccomandazione	
Nonostante il basso livello di evidenze scientifiche, l'elastocompressione rappresenta l'opzione di prima scelta per il contenimento delle complicanze dell'insufficienza venosa cronica nella SKT.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Nonostante la terapia compressiva sia comunemente utilizzata nel trattamento della SKT, la review citata analizza studi di bassa qualità di evidenza (studi osservazionali).	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elencare tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.	

Giudizio ponderato	
Quesito 4: È indicato il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.	
Per rispondere al Quesito 4 sono stati individuati in letteratura 2 case series che valutano l'efficacia del trattamento precoce delle vene displasiche nei pazienti con Klippel-Trenaunay con scleroembolizzazione o laser EVLT nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche e della insufficienza venosa cronica distale. ✓ Reis III, J., Alomari, A. I., Trenor III, C. C., Adams, D. M., Fishman, S. J., Spencer, S. A., ... & Chaudry, G. (2018). Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. <i>Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders</i> , 6(4), 511-516. ✓ Malgor, R. D., Głowiczki, P., Fahrni, J., Kalra, M., Duncan, A. A., Oderich, G. S., ... & Driscoll, D. (2016). Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. <i>Phlebology</i> , 31(3), 209-215.	Livello di evidenza 3
Rischio di bias: entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
I due studi sono coerenti nell'affermare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità del trattamento.	

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Si, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati di dati retrospettivamente analizzati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze legate all'ipertensione venosa distale	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni derivanti dal trattamento sono legati alle tecniche di ablazione chirurgica (emorragie, ematomi, infezioni di ferita chirurgica), di scleroembolizzazione (ulcere cutanee, tromboembolia polmonare), di EVLT (ustioni della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda)	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Il tasso di complicanze del trattamento è talmente basso da rendere il rischio accettabile rispetto ai benefici apportati. Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente che richiede ospedalizzazione e sedazione.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Il trattamento è accettabile per il paziente e per la famiglia.	
8. Raccomandazione	
Il trattamento precoce delle varicosità displasiche degli arti inferiori nella SKT mediante chirurgia, scleroembolizzazione o laser EVLT potrebbe essere indicato in quanto efficace ai fini della prevenzione degli eventi tromboembolici e delle complicanze da ipertensione venosa cronica distale (IVC).	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> In base al basso livello di evidenza disponibile è stata formulata una raccomandazione debole a favore	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.	

Giudizio ponderato	
Quesito 5: L'EVLТ con laser a diodi 810 nm rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 5 sono stati individuati in letteratura 2 case series che valutano l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità della terapia ablativa endovenosa mediante laser delle vene displasiche nei pazienti con Klippel-Trenaunay. ✓ Patel, P. A., Barnacle, A. M., Stuart, S., Amaral, J. G., & John, P. R. (2017). Endovenous laser ablation therapy in children: applications and outcomes. <i>Pediatric Radiology</i> , 47(10), 1353-1363 ✓ Bittles, M., Jodeh, D. S., Mayer, J. L., Gallant, M., & Rottgers, S. A. (2019). Laser ablation of embryonic veins in children. <i>Pediatrics International</i> , 61(4), 358-363.	Livello di evidenza 3
Rischio di bias: entrambi gli studi sono gravati dalle dimensioni piccole del campione in analisi.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
I due studi sono coerenti nell'affermare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità del trattamento.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sì, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati di dati retrospettivamente analizzati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Oclusione delle vene displasiche congenite, miglioramento dei sintomi.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni derivanti dal trattamento possono essere i seguenti: ustioni della cute, danneggiamenti dei nervi, fistole artero-venose iatrogene, trombosi venosa indotta dal calore, trombosi venosa profonda.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Il tasso di complicanze del trattamento è talmente basso da rendere il rischio accettabile rispetto ai benefici apportati. Il trattamento ha un impatto discreto sul paziente che richiede ospedalizzazione e sedazione.	
7. Fattibilità	

<p><i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i></p> <p><i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Il trattamento è accettabile per il paziente e per la famiglia.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>L'EVLT con laser a diodi 810 nm rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento delle varici displasiche nei pazienti affetti da SKT in associazione alle altre strategie terapeutiche (elastocompressione, scleroterapia, chirurgia).</p>	<p>Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i></p> <p>In base al basso livello di evidenza disponibile è stata formulata una raccomandazione debole a favore</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca</p> <p><i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Sarebbero opportuni degli studi comparativi al fine di verificare l'efficacia del trattamento rispetto al controllo.</p>	

<p>Giudizio ponderato</p>	
<p>Quesito 6. La gravidanza nelle pazienti affette da SKT determina un aggravamento dei sintomi e potrebbe determinare un incremento del rischio trombo-embolico e di sanguinamento post-partum. È necessaria una profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da SKT in gravidanza?</p>	
<p>Parte A: Qualità dell'evidenza</p>	
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi?</p> <p><i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>	
<p>Per rispondere al Quesito 6 sono stati individuati in letteratura 1 studio osservazionale retrospettivo e 1 studio retrospettivo caso-controllo che valutano il rischio trombo-embolico in gravidanza e il rischio di sanguinamento post-partum nelle donne affette da SKT</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Horbach, S. E., Lokhorst, M. M., Oduber, C. E., Middeldorp, S., van der Post, J. A., & van der Horst, C. M. (2017). Complications of pregnancy and labour in women with Klippel-Trénaunay syndrome: a nationwide cross-sectional study. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology</i>, 124(11), 1780-1788 ✓ Marvin, E. K., Schoch, J. J., Nguyen, H., Anderson, K. R., Driscoll, D. J., Rose, C. H., ... & Tollefson, M. M. (2019). Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>, 81(6), 1277-1282. <p>Rischio di bias: il campione di piccole dimensioni potrebbe inficiare i dati ottenuti.</p>	<p>Livello di evidenza</p> <p>2+</p> <p>3</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?</p> <p><i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Gli studi non sono coerenti nell'affermare la necessità di profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da SKT in gravidanza.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?</p> <p><i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> 	

• <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>	
Sì, gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano sulle comorbidità rilevanti per la popolazione standard. Utilizzano un confronto diretto dei risultati di dati retrospettivamente analizzati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Riduzione del rischio tromboembolico in gravidanza nelle pazienti affette da SKT	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Ecchimosi e sanguinamenti minori, infezione del sito di inoculazione.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Impatto minimo sulle pazienti.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Intervento attuabile	
8. Raccomandazione	
Nelle pz gravide affette da SKT è indicata una profilassi antitrombotica peri-partum.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+ / 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
In base al livello di evidenza moderato/basso è stata formulata una raccomandazione debole a favore	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

CLOVES

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Esiste un'aumentata incidenza di neoplasia embrionale quale il tumore di Wilms nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza

<p>Per rispondere al Quesito 1 è stato individuato 1 research article che descrive un numero elevato (122) di pazienti con sindrome di CLOVES. Nello studio retrospettivo si è valutata l'incidenza del tumore di wilms (wt) in questi pazienti rispetto alla popolazione generale. L'incremento dell'incidenza di wt nei pz CLOVES è statisticamente significativa rispetto alla popolazione generale ($p < 0.001$).</p> <p>Possibile rischio di bias: Sottostima dei casi CLOVES poiché non classificati come tali. 45% dei casi persi al FU prima degli 8 anni. Il rischio di incidenza di WT potrebbe essere sottostimato. La ricerca di pazienti cloves con wt in letteratura potrebbe essere sottostimata.</p>	3
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Lo studio è singolo.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Lo studio è rilevante per la popolazione target. L'incidenza di wt è statisticamente significativa rispetto alla popolazione generale ($p < 0.001$).</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Il beneficio della raccomandazione è quello di individuare precocemente il wt nei pazienti affetti così da garantire un migliore trattamento e prognosi.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Danno assente in considerazione della non invasività della metodica (ecografia addome). Rapporto costi/benefici ad un livello molto basso.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Impatto sul paziente minimo essendo ecografia non invasiva. Richiesta compliance da parte della famiglia per esecuzione trimestrale, dalla nascita sino ai 7 anni.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Realizzabile in qualsiasi struttura.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	

Nei pazienti affetti da sindrome di CLOVES è indicato uno screening ecografico per l'identificazione precoce dell'insorgenza di tumore di Wilms. Si prevede l'ecografia addome ogni 3 mesi, dalla nascita sino ai 7 anni di vita	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Nonostante un livello di evidenza 3, si formula una raccomandazione forte a favore in quanto i benefici superano chiaramente i danni	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

SINDROME DI PARKES-WEBER (PKWS)

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Quali sono le indagini diagnostiche fondamentali ai fini della diagnosi differenziale fra la S. di Klippel–Trenaunay e la S. di Parkes-Weber?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 1 review sistematica + 2 case series + 2 revisioni narrative che descrivevano pazienti con sindrome di Parkes-Weber e che hanno definito che la presenza di shunts artero-venosi nel contesto della malformazione vascolare sia una caratteristica patognomonica ai fini della diagnosi differenziale con la Sindrome di Klippel-Trenaunay. - Igor Banzic ^{1,2} , Milos Brankovic ³ , Zivan Maksimovic et al. Parkes Weber syndrome— Diagnostic and management paradigms: A systematic review. <i>Phlebology</i> 2017, Vol. 32(6) 371–383 - Volz, K. R., Kanner, C. D., Evans, J., & Evans, K. D. (2016). Klippel-Trénaunay Syndrome: Need for Careful Clinical Classification. <i>Journal of Ultrasound in Medicine</i> , 35(9), 2057-2065. - Wooderchak-Donahue, W. L., Johnson, P., McDonald, J., Blei, F., Berenstein, A., Sorscher, M., ... & Richter, G. T. (2018). Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. <i>European Journal of Human Genetics</i> , 26(10), 1521-1536. - Bertino, F., Braithwaite, K. A., Hawkins, C. M., Gill, A. E., Briones, M. A., Swerdlin, R., & Milla, S. S. (2019). Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies. <i>Radiographics</i> , 39(2), 491-515. - Johnson, C. M., & Navarro, O. M. (2017). Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. <i>Pediatric Radiology</i> , 47(9), 1196-1208.	2++/3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vi è coerenza fra le conclusioni degli studi analizzati.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? 	

<ul style="list-style-type: none"> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni derivanti da uno scorretto inquadramento diagnostico della sindrome di PW sarebbero maggiori rispetto ai costi derivanti dalle indagini diagnostiche necessarie ad un corretto inquadramento. La presenza di shunts artero-venosi intralesionali influisce negativamente sulla prognosi e modifica il percorso terapeutico del paziente.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
L'esame Ecocolordoppler è una metodica non invasiva. Nessun danno correlato.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
La diagnostica strumentale necessaria è accettabile per i pazienti e familiari.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La diagnostica strumentale necessaria dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.	
8. Raccomandazione	
Ai fini dell'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber, della certificazione di malattia rara e del corretto iter terapeutico sono necessarie indagini mirate all'identificazione di shunts artero-venosi nel contesto del distretto interessato dalla malformazione vascolare: Ecocolordoppler, angioRMN/angioTC.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2 ++/3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Tutti gli studi analizzati sono concordi con la raccomandazione e la diagnostica strumentale indicata comporta maggior beneficio che danno per tutti i pazienti.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuno	

Giudizio ponderato
Quesito 2. Nei pazienti affetti da S. di Parkes-Weber è indicato il trattamento invasivo mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva ai fini del miglioramento della qualità di vita?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 2 è stata individuata in letteratura 1 review sistematica che descrive il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con sindrome di Parkes-Weber. - Igor Banzic ^{1,2} , Milos Brankovic ³ , Zivan Maksimovic et al. Parkes Weber syndrome—Diagnostic and management paradigms: A systematic review. <i>Phlebology</i> 2017, Vol. 32(6) 371–383 Rischio di bias: i possibili bias evidenziati dalla review sono i seguenti: assenza di studi randomizzati e follow-up di breve durata dei pazienti in esame, che potrebbe falsare i risultati esposti.	2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli studi retrospettivi analizzati dalla review sono concordi nell'affermare i benefici del trattamento invasivo mediante embolizzazione e/o chirurgica demolitiva del nidus artero-venoso nei pazienti con sindrome di Parkes-Weber	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e argomentano su comorbidità rilevanti.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Miglioramento del quadro clinico, della qualità della vita dei pazienti e riduzione delle complicanze relative alla progressione della patologia nei pazienti affetti da PKWS.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni derivanti dal trattamento invasivo sono rappresentati da occlusione incompleta del nidus artero-venoso con recidiva della sintomatologia, embolia polmonare, ulcere cutanee, deiscenza di ferita chirurgica.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Il trattamento invasivo richiede ospedalizzazione e sedazione, medicazioni della ferita chirurgica e attento monitoraggio. Tuttavia dopo accurato counseling è accettato dal paziente e dai familiari.	

7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Il trattamento invasivo dovrebbe essere eseguita presso Strutture di riferimento specializzate per la cura delle Malformazioni Vascolari.	
8. Raccomandazione	
Ai fini del miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da PKWS con sintomatologia invalidante è indicato il trattamento invasivo della malformazione artero-venosa mediante embolizzazione e chirurgia demolitiva.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Gli studi analizzati dalla review in esame sono concordi con l'affermare il miglioramento del quadro clinico dopo trattamento invasivo (scleroembolizzazione e/o chirurgia demolitiva).	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

SINDROME DI STURGE-WEBER (SSW)

Giudizio ponderato	
Quesito 1. In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce di problematiche neurologiche?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La risposta al Quesito 1 si fonda sull'analisi del lavoro di Bar et al. del 2019. Gli autori hanno considerato 11 pazienti e, con uno studio longitudinale, hanno verificato le caratteristiche EEG dei pazienti che successivamente hanno sviluppato crisi epilettiche. Hanno riscontrato un buon valore predittivo positivo e negativo di alcune peculiarità all'EEG. Lo studio tuttavia rappresenta solo una case series e quindi il livello di evidenza è 3.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Essendo la valutazione basata su un solo articolo non vi è una comparazione	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Lo studio è rilevante per la popolazione considerata giacchè basato sull'analisi di pazienti affetti dalla SWS	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	

<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio risiede nella possibilità potenziale di individuare pazienti a rischio di epilessia e quindi introdurre una terapia profilattica.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni sono trascurabili poiché la procedura non è invasiva	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Sebbene non invasivo, l'EEG non è privo di un certo disagio per la famiglia	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La procedura richiede centri di alta specializzazione. Raccomandabili in ogni caso nella gestione di questi pazienti	
8. Raccomandazione	
In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, anche in assenza di sintomi neurologici è indicato eseguire una visita neurologica con EEG ai fini della diagnosi precoce delle problematiche neurologiche potenzialmente correlate alla Sindrome di Sturge Weber. Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
I benefici attesi superano ampiamente i possibili danni e consentono di individuare pazienti che possono sviluppare epilessia ed introdurre una terapia profilattica	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sarebbe auspicabile uno studio randomizzato che non sarà tuttavia eseguibile per la ridotta prevalenza della malattia	

Giudizio ponderato
Quesito 2. Nei pazienti affetti da malformazioni capillari del volto è indicato il trattamento precoce in età pediatrica mediante fotocoagulazione con Dye laser pulsato per migliorare le condizioni psicologiche del paziente. Nei pazienti affetti da Sindrome di Sturge Weber con malformazione capillare del volto è

<p>indicata l'associazione con farmaci antiangiogenetici ad uso topico (Rapamicina) rispetto al trattamento Pulse Dye-laser in monoterapia?</p>	
<p>Parte A: Qualità dell'evidenza</p>	
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>	
<p>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</p>	<p>Livello di evidenza</p>
<p>Negli ultimi 5 anni è presente solo uno studio su questo argomento. È uno studio fase II randomizzato doppio cieco placebo-controllo intra-individuale. Si basa su 23 pazienti con SW sui quali sono stati valutati 4 interventi: placebo, PDL, rapamicina, e PDL + rapamicina. La risposta clinica e istologica è stata valutata a vari intervalli dopo l'intervento. La popolazione è molto limitata (23 pazienti); la qualità metodologica sembra buona ma, vista la limitatezza del campione, non può fornire indicazioni robuste riguardo efficacia e sicurezza.</p>	<p>1-</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Lo studio è coerente con la conclusione anche se la significatività statistica limita la forza della raccomandazione</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Lo studio include una popolazione target ed effettua un confronto diretto</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>I benefici sono probabili, dal momento che l'associazione con la rapamicina ha dato lo score migliore e la massima riduzione di vasi all'istologia rispetto agli altri interventi.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>I danni potrebbero derivare da un assorbimento del farmaco rapamicina attraverso la cute affetta.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>L'intervento è accettabile per i familiari</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i></p>	

<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La fattibilità è un problema perché il trattamento topico con rapamicina è off-label e costoso e non garantito dal sistema sanitario nazionale. Per tale motivo sarebbe totalmente a carico del paziente.	
8. Raccomandazioni	
Nei pazienti con S. Di Sturge-Weber il trattamento della malformazione capillare del volto con Pulse-Dye Laser in associazione alla Rapamicina ad uso topico ha dato dei risultati favorevoli in un campione limitato di pazienti. Sono necessari ulteriori trials clinici per stabilire se l'utilizzo della Rapamicina topica abbia dei benefici rispetto al trattamento Pulse dye-laser in monoterapia.	Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial clinici
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Sebbene lo studio sia ben costruito a favore dell'impiego di rapamicina, il piccolo numero di pazienti inficia la significatività statistica e la difficile fattibilità (uso off-label) ne limita la possibile applicazione. Inoltre ci sono dubbi circa possibili effetti collaterali dovuto all'assorbimento del farmaco	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sono necessari ulteriori studi comparativi per confermare l'efficacia e sicurezza di questa opzione terapeutica.	

Giudizio ponderato	
Quesito 3. In presenza di una malformazione capillare che interessa le palpebre è indicato eseguire una visita oculistica in tempi brevi ai fini di una diagnosi precoce di un possibile glaucoma?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Nella revisione sistematica di Javaid et al. si conferma che l'interessamento della palpebra superiore è un fattore di rischio per il glaucoma. La raccomandazione si basa su una proposta di review dove gli autori raccomandano come parere dell'esperto di prolungare il follow up del paziente per tutta la vita (Silverstein et al.). Nell'articolo di Reyes-Capo su una serie di pazienti l'interessamento palpebrale viene identificato come fattore di rischio per il glaucoma.	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli studi sono coerenti con le conclusioni	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Lo studio più rilevante è la revisione sistematica di Javaid et al.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	

<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Questa raccomandazione può portare solamente a benefici derivanti dalla diagnosi precoce del glaucoma e la visita dell'oculista non ha danni possibili. Sarà poi lo stesso oculista a decidere se il paziente deve essere sottoposto a visita in narcosi.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessun danno	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'impatto potenziale è positivo perché l'identificazione precoce dei pazienti affetti da glaucoma permette di instaurare rapidamente la terapia più adeguata in modo da evitare le possibili complicanze.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è facilmente attuabile poiché necessita solo della presenza dell'oculista all'interno della struttura.	
8. Raccomandazione	
In tutti i neonati con una malformazione capillare del viso che interessa anche la regione palpebrale è indicato effettuare una visita oculistica in tempi brevi per una diagnosi precoce di un possibile glaucoma mediante tonometria. Tale approfondimento diagnostico non è indicato per le macule capillari congenite della linea mediana ad estensione fronto-palpebrale che presentano risoluzione spontanea, definite "nevus flammeus neonatorum".	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2+
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
La raccomandazione è forte a favore dal momento che i benefici sono certi. Il ritardo diagnostico di un glaucoma, infatti, può portare a conseguenze permanenti e gravi. Non ci sono rischi associati a questa raccomandazione.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato
Quesito 4. In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, in assenza di sintomi neurologici è indicata l'effettuazione di un esame RMN encefalo nel primo anno di vita ai fini della diagnosi di un eventuale

coinvolgimento del SNC oppure l'effettuazione di neuroimaging è indicato solo in caso di comparsa di sintomi neurologici?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La risposta al Quesito 4 si fonda sull'analisi della letteratura inerente. Questa è basata solo su consensus o parere degli esperti. Il livello di evidenza quindi è esclusivamente di tipo 4.	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Tutte le pubblicazioni esaminate sono concordi	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione considerata giacché basati sull'analisi di pazienti affetti dalla SWS	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio risiede nella possibilità potenziale di evitare ai pazienti l'esecuzione di RMN che richiede anestesia generale in questi pazienti. L'imaging è riservato ai pazienti che mostrano segni di anomalie cliniche o all'EEG	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni non sono trascurabili poiché la procedura richiede anestesia generale e somministrazione di gadolinio	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Eseguire la RMN provoca disagio alle famiglie e potenzialmente danni al paziente. Tuttavia potrebbe confermare la diagnosi precocemente. Va considerato infine che la sensibilità della RMN nei pazienti di età inferiore all'anno è bassa.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	

<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La procedura richiede centri di alta specializzazione. Raccomandabili in ogni caso nella gestione di questi pazienti	
8. Raccomandazioni	
<ul style="list-style-type: none"> • Durante il primo anno di vita, in presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber, l'effettuazione di neuroimaging mediante esame RMN encefalo con mdc è indicata solo in caso di comparsa di sintomi neurologici. 	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4
<ul style="list-style-type: none"> • In presenza di una malformazione capillare del volto che coinvolge la cute della fronte con una distribuzione suggestiva per Sindrome di Sturge Weber potrebbe essere indicato uno screening neonatale mediante esame RMN encefalo basale, eseguito in sonno naturale senza mezzo di contrasto nei primi due mesi di vita, pur tenendone in considerazione la scarsa sensibilità e l'elevata percentuale di falsi negativi. 	Raccomandazione basata sulla buona pratica clinica, GPP
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> I benefici attesi superano ampiamente i possibili danni e consentono di individuare pazienti che possono sviluppare epilessia ed introdurre una terapia profilattica	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sarebbe auspicabile uno studio randomizzato che non sarà tuttavia eseguibile per la ridotta prevalenza della malattia	

Giudizio ponderato	
Quesito 5. La terapia farmacologica con acido acetil-salicilico è indicata per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo nella Sindrome di Sturge Weber?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
La risposta al Quesito 5 si fonda sull'analisi della letteratura inerente. Questa è basata solo su consensus o parere degli esperti. Il livello di evidenza quindi è esclusivamente di tipo 4.	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Tutte le pubblicazioni esaminate sono concordi	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione considerata giacchè basati sull'analisi di pazienti affetti dalla SWS	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	

<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio risiede nella possibilità potenziale di migliorare la prognosi dei pazienti a rischio epilessia che risulta cruciale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il danno nella possibile evenienza di effetti indesiderati della terapia farmacologica. Non vi è evidenza sufficiente per stabilirne il peso relativo	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Somministrare preventivamente aspirina a basse dosi e/o antiepilettici può provocare danni come ecchimosi, emorragie ed altri connessi alla anti aggregazione piastrinica	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La procedura richiede centri di alta specializzazione. Raccomandabili in ogni caso nella gestione di questi pazienti	
8. Raccomandazione	
Nella Sindrome di Sturge Weber non esiste una terapia farmacologica mirata per il contenimento della progressione dei sintomi neurologici nel bambino. Potrebbe essere indicata la terapia farmacologica con acido acetil-salicilico a basse dosi (3-5mg/Kg di peso) per la prevenzione del deterioramento neurologico progressivo nel tempo.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
I benefici attesi non superano chiaramente i possibili effetti collaterali per quanto ora analizzabile sulla base della letteratura. Tuttavia il razionale che sottende alla terapia profilattica è significativo	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sarebbe auspicabile uno studio randomizzato che non sarà tuttavia eseguibile per la ridotta prevalenza della malattia	

Giudizio ponderato
Quesito 6. La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e delle deformità scheletriche nella sindrome di Sturge Weber può migliorare la simmetria e l'armonia del volto?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi?
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>

Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 6 è stato individuato l'articolo: Yamaguchi, Kazuaki; Lonic, Daniel; Chen, Chit; Lo, Lun-Jou. Correction of Facial Deformity in Sturge-Weber Syndrome (caser series, livello di evidenza 3). L'articolo riporta una interessante tecnica in due passaggi a distanza di mesi tra le due fasi. Secondo questo approccio nel primo passaggio viene corretta la deformità dento-scheletrica e nel secondo l'asimmetria dei tessuti molli. Purtroppo la casistica estremamente ridotta (2 soli casi) impedisce di effettuare qualsiasi considerazione sulla applicabilità nella popolazione di pazienti affetti da SWS.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Non valutabile (unico studio incluso).	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Lo studio è poco rilevante e carente per assenza di comparatori	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La procedura di correzione scheletrica e dei tessuti molli nelle ipertrofie associate alla SWS potrebbe produrre un significativo miglioramento della simmetria del volto dei pazienti con evidente beneficio psico-sociale.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni possibili sono legati al rischio operatorio e alle possibili complicanze legate all'intervento.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Non esiste un controllo nell'articolo. Nel complesso l'intervento è probabile che possa dare beneficio	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è fattibile nei centri esperti che gestiscono le anomalie vascolari e posseggono chirurghi plastici o maxillofacciali con esperienza in questo campo.	
8. Raccomandazione	

La correzione chirurgica dell'ipertrofia dei tessuti molli e scheletrici del volto potrebbe essere indicata per migliorare la simmetria e l'armonia del volto.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
La raccomandazione è debole a favore perché gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati. Pur non essendoci una popolazione di controllo è noto il disagio della deformità del volto in questo gruppo di pazienti. La possibilità di correggere o migliorare la deformità può costituire un indubbio vantaggio. Il livello di evidenza è 3 basandosi solo su serie di casi.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sarebbero necessari ulteriori studi prospettici per confermare i risultati di efficacia e sicurezza.	

BLUE RUBBER BLEB NOEVUS (BRBN) o SINDROME DI BEAN

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Nei pazienti sospetti per BRBN syndrome è opportuno eseguire indagini di immagine ed ematochimiche rispetto alla sola valutazione clinica per la diagnosi e certificazione di malattia di BRBN?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 2 case reports e 2 case series che descrivevano pazienti con BRBN e che hanno riportato l'importanza di un approfondimento di imaging ed ematochimica per la diagnosi e la certificazione di malattia, oltre alla valutazione di potenziale interessamento extracutaneo/gastrointestinale. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione dello studio di imaging/indagini ematochimiche all'interno del percorso di screening e follow up.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, la valutazione di imaging e l'approfondimento ematochimico è imprescindibile per una corretta valutazione e diagnosi di malattia.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	

<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione generale dei pazienti con sospetto BRBN individuando possibili localizzazioni viscerali.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Danno ridotto in associazione al tipo di metodica (irraggiamento/mdc ove richiesto/anestesia per metodiche di RMN in pazienti pediatriche non complianti per età/prelievo ematico), la scarsa invasività delle metodiche di imaging ed ematochimiche associata alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella gestione del BRBN pone il rapporto costi/benefici a un livello molto basso.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Intervento accettabile rispetto al controllo, beneficio diagnostico dell'accertamento di malformazioni profonde potenzialmente associate che garantiscono una consapevolezza delle possibili complicanze.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Realizzabile a breve termine in strutture di riferimento.	
8. Raccomandazione	
Ai fini della diagnosi e della certificazione di BRBN è necessario che l'esame clinico-anamnestico venga completato da un approfondimento mediante diagnostica imaging ed ematochimica (crasi ematica)	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Tutti gli studi analizzati sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Gli effetti desiderati superano gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 2. Nei pazienti con BRBN è indicato valutare il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) rispetto all'utilizzo di altre metodiche medico-chirurgiche al fine di ottenere un miglioramento della condizione clinica cutanea e viscerale mantenendo un buon profilo di sicurezza?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza

Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati in letteratura 1 review sistematica, 2 case reports e 4 case series che descrivevano l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Sirolimus nei pazienti affetti da BRBN. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE e CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi con i seguenti risultati: concordanza di outcome con conferma del ruolo terapeutico del Sirolimus.	1++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano su efficacia e sicurezza terapeutica per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati (review)	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Nessuna	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una terapia efficace e ben tollerata.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Effetti collaterali della terapia con Sirolimus (associati all'immunosoppressione), rebound di malattia alla sospensione.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
La terapia immunosoppressiva è altamente impattante sui pazienti, correla a maggior rischio infettivo, è di durata limitata nel tempo, non include una completa risoluzione di malattia. Tuttavia è l'unica in grado di ottenere buoni risultati sull'evoluitività di malattia e andrebbe riservata ai casi ove l'astensione terapeutica non è praticabile.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Realizzabile in strutture di riferimento.	
8. Raccomandazione	

Nei pazienti con BRBN potrebbe essere indicato il trattamento con Sirolimus (Rapamicina) per ottenere un miglioramento della condizione cutanea ed un controllo del sanguinamento intestinale mantenendo un buon profilo di sicurezza.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Tutti gli studi analizzati, di cui 1 review sistematica, sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Gli effetti desiderati superano gli effetti indesiderati (ove la malattia non permetta di astenersi dall'azione terapeutica) raggiungendo migliori risultati rispetto ad altre metodiche medico/chirurgiche.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

SINDROME DI MAFFUCCI

Giudizio ponderato	
Quesito1. Nei pazienti con sospetta Sindrome di Maffucci quale indagine strumentale è indicata per l'identificazione dei condromi /condrosarcomi e delle anomalie vascolari?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 è stato individuato l'articolo di El Abiad et al. (livello di evidenza 4). La RMN total body è consigliata al momento della diagnosi per una completa valutazione dell'apparato scheletrico per la valutazione delle lesioni osse e /o cartilaginee e del distretto viscerale per la valutazione delle anomalie vascolari. Rischio di bias: limiti legati alla mancanza di revisione dei dati radiografici ed istologici sulla revisione nella letteratura e alla presenza di dati autoriportati.	4 El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, Levin AS, Valle DL, Morris CD, de Macena Sobreira NL Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. 2020 - Am J Med Genet A. May;182(5):1093-1103
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Non valutabile (unico studio incluso).	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali co-morbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Il lavoro indica la RNM come esame strumentale rilevante per differenziare la S. di Maffucci dalla malattia di Ollier. Infatti pur essendo malattie molto simili hanno differenze per quanto riguarda l'insorgenza di malignità.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	

<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Diagnosi precoce.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessuno.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Nessuno/impatto economico, limitato dalla rarità della patologia.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Attuabile.	
8. Raccomandazione	
In pazienti con sospetto di Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato eseguire una RMN total body.	Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
Sulla base di opinioni di esperti si può ritenere che la RMN total body sia opportuna in tutti pazienti con S. di Maffucci anche se non ci sono studi di confronto con altri approcci diagnostici.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.	
Studi su approcci alternativi sulla diagnosi precoce della S. di Maffucci specie in pazienti in cui la RMN non sia fattibile.	

Giudizio ponderato	
Quesito 2. Nei pazienti con la Sindrome di Maffucci quale follow up è indicato per l'identificazione precoce di eventuali complicanze?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 è stato individuato l'articolo di El Abiad et al. (livello di evidenza 4). In età pediatrica viene consigliato	4

<p>l'esame clinico ogni 6-12 mesi e radiografia delle lesioni ossee ogni 2-3 anni per diagnosi precoce di anomalie della crescita da sottoporre ad intervento chirurgico.</p>	<p>El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, Levin AS, Valle DL, Morris CD, de Macena Sobreira NL Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. 2020 - Am J Med Genet A. May;182(5):1093-1103.</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Non valutabile (unico studio incluso).</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Popolazione rilevante</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabili.</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Dati non conclusivi.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Non valutabili.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Non valutabile.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Fattibile.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Nella Sindrome di Maffucci potrebbe essere indicato un attento follow-up che preveda periodici esami clinici e radiologici per la diagnosi precoce di malignità.</p>	<p>Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 4</p>

<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Consiglio ragionevole ma non basato su dati forti.
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>
Necessità di studi prospettici di confronto tra approcci distinti sia per tempi sia per modalità.

SINDROME CON MALFORMAZIONI CAPILLARI-MALFORMAZIONI ARTERO-VELOSE (CM-AVM)

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Nei pazienti affetti da CM-AVM è indicata una valutazione con dermatoscopia/epiluminescenza in un centro di riferimento per una corretta diagnosi differenziale dalle altre malformazione vascolari semplici e complesse?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 è stato individuato in letteratura 1 case series che descrive pazienti con CM-AVM, riportando l'importanza della metodica di epiluminescenza per una corretta diagnosi differenziale e per la successiva certificazione di malattia. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione.	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Incluso un solo studio	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Lo studio è rilevante per la popolazione target, la valutazione con epiluminescenza è rilevante nella diagnosi differenziale.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una corretta diagnosi differenziale di CM-AVM	

<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Nessuno, metodica non invasiva di semplice utilizzo, parte della routine di valutazione dermatologica.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Intervento accettabile rispetto al controllo, nessun danno, metodica rapida.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Parte integrante della valutazione dermatologica, nessun costo aggiuntivo, metodica rapida, non invasiva, disponibile in ogni centro.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Per una corretta diagnosi differenziale di CMAVM rispetto ad altre malformazioni vascolari è necessaria una valutazione specialistica che includa la dermatoscopia/epiluminescenza presso un Centro di Riferimento.</p>	<p>Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> In base al basso livello di evidenza si formula una raccomandazione debole a favore.</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Nessuna</p>	

<p>Giudizio ponderato</p>	
<p>Quesito 2. Nei pazienti affetti da CM-AVM il counseling genetico, l'esame istopatologico e gli esami geneticomolecolari su prelievo bioptico del tessuto patologico sono necessari ai fini della certificazione di malattia rara?</p>	
<p>Parte A: Qualità dell'evidenza</p>	
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>	
<p>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</p>	<p>Livello di evidenza</p>
<p>Per rispondere al Quesito 2 sono stati individuati in letteratura 8 case series che descrivevano pazienti con CM-AVM e che hanno riportato l'importanza di un approfondimento genetico o istopatologico per la diagnosi e la certificazione di malattia. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione.</p>	<p>3</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Si, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?</p>	

<p><i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, la valutazione genetico/istologica è imprescindibile per una corretta valutazione e diagnosi di malattia.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?</p> <p><i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>Non valutabile</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni</p> <p><i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una diagnosi di malattia dei pazienti con sospetta CM-AVM individuando possibili malformazioni vascolari associate al sottotipo di malformazione geneticamente correlata</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Danno ridotto in associazione al tipo di metodica (biopsia di lesione superficiale), la scarsa invasività delle metodiche associate alla possibilità di un approfondimento diagnostico di fondamentale importanza nella corretta diagnosi del tipo di CM-AVM pone il rapporto costi/benefici a un livello molto basso.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti</p> <p><i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Intervento accettabile rispetto al controllo, beneficio diagnostico di accertamento di malattia con comunicazione diagnostica certa al paziente.</p>	
<p>7. Fattibilità</p> <p><i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>I centri specialistici già presenti e operanti sul territorio nazionale garantiscono una applicabilità a breve termine della raccomandazione con personale genetista e di anatomia patologica specializzato.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Ai fini della diagnosi e della certificazione di una malformazione vascolare complessa associata o meno ad iperaccrescimento segmentario oltre all'esame clinico-anamnestico ed alla diagnostica radiologica non-invasiva sono necessari un inquadramento istopatologico e genetico-molecolare.</p>	<p>Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 3</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i></p> <p>Tutti gli studi analizzati sono concordi nella formulazione della raccomandazione.</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca</p> <p><i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	

Nessuna

CUTIS MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA (CMTC)

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Nei pazienti affetti da CMTC è indicato un follow up multidisciplinare che includa una valutazione oculistica, rispetto ad una valutazione monospecialistica, al fine di escludere un interessamento viscerale?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.	Livello di evidenza
Per rispondere al Quesito 1 sono stati individuati in letteratura 1 review sistematica, 2 case reports ed 1 case series che descrivevano pazienti con CMTC e che hanno riportato l'importanza di una valutazione multi specialistica ed in particolare oculistica per escludere interessamenti vascolari viscerali. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite la checklist IHE e CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi con i seguenti risultati: concordanza di outcome e di metodica di valutazione con integrazione della valutazione oculistica all'interno del percorso di screening e follow up diagnostico.	1++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Sì, vi è coerenza tra le conclusioni degli studi analizzati. Grado di coerenza elevato tra studi.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i>• <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i>• <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i>• <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>	
Gli studi sono rilevanti per la popolazione target, argomentano su comorbidità rilevanti per la popolazione in esame e utilizzano un confronto diretto dei risultati (review)	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Nessuna	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio della raccomandazione è quello di garantire una miglior valutazione generale dei pazienti con sospetta CMTM al fine di prevenire potenziali danni associati alla presenza di anomalie viscerali misconosciute.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	

Nessun danno, la valutazione integrata multi specialistica e in particolare oculistica garantirebbe una valutazione multidisciplinare senza ricorrere a metodiche giudicate invasive.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Miglior gestione del paziente che beneficia del contributo multi specialistico con valutazione tramite metodiche non invasive.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Realizzabile in strutture di riferimento con il coinvolgimento di tutte le figure specialistiche del caso.	
8. Raccomandazione	
Per escludere un interessamento viscerale nei pazienti con CMTM è necessaria una valutazione e un follow-up multidisciplinare che includa una valutazione oculistica (tonometria e fundus) presso un Centro di Riferimento.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1++
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i> Tutti gli studi analizzati, di cui 1 review sistematica, sono concordi nella formulazione della raccomandazione. Con effetti desiderati che superano chiaramente gli effetti indesiderati in relazione alla scarsa invasività di metodica e agli importanti benefici connessi alla valutazione oculistica precoce.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

CAPITOLO MALFORMAZIONI LINFATICHE (24 Quesiti totali)

Giudizio ponderato	
Quesito 1: Quali sono le manifestazioni cliniche che orientano verso la diagnosi di malformazione linfatica macrocistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 1, sono stati analizzati nove articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti delle malformazioni linfatiche macro-cistiche:	Livello di evidenza
- sette revisioni narrative (Waner 2018, Jeremy 2017, Ma Jing 2017, Hassanein 2012, Schindel 2017, Yen-Ni Chen 2017, Peranteau 2017)	3
- uno studio retrospettivo di coorte (Oliver 2017)	4
- una linea guida (Lerat 2019)	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	

Pur essendo tutte pubblicazioni di grado 3-4, concordano sulle conclusioni e sono allineati all'esperienza del panel.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale è di orientare, attraverso anamnesi mirata ed esame clinico accurato, verso tecniche diagnostiche poco invasive e di ottimo risultato, che consentano di confermare la diagnosi clinica di Malformazione Linfatica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessuno	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Trattasi di esame clinico associato a raccolta di dati anamnestici, quindi accettato favorevolmente dal paziente come prima tappa di orientamento diagnostico	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Ovvia fattibilità in tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
Anamnesi accurata ed esame obiettivo completo consentono la diagnosi clinica di malformazione linfatica macro-cistica nella maggioranza di casi.	Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, ed ha validità anche in termini di costi/benefici.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 2: Nel sospetto o evidenza clinica di Malformazione Linfatica Macro-Cistica, quale è l'indagine strumentale di primo livello più idonea per la conferma della diagnosi e per valutare le caratteristiche anatomiche della malformazione?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
La revisione della letteratura ha individuato 3 studi ritenuti di interesse per rispondere al quesito clinico:	
	Livello di evidenza
- <i>Lerat 2019</i> : trattasi di linea guida senza nessuna casistica riportata. Articolo ottimo per gli aspetti clinici e la diagnostica strumentale delle malformazioni linfatiche	4
- <i>Ma 2017</i> : revisione narrativa; mancano molti dati per considerare attendibili i risultati	4
- <i>White 2016</i> : revisione narrativa accurata	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Negli studi analizzati gli esperti concordano nel definire l'eco-color-Doppler come esame strumentale di primo livello per le malformazioni linfatiche, in quanto consente una prima valutazione delle principali caratteristiche morfologiche e di estensione della malformazione e delle sue possibili complicanze.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi sono rilevanti in senso orientativo per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale è di orientare verso un'indagine diagnostica strumentale assolutamente non invasiva ed in grado di fornire ottime informazioni. L'utilizzo dell'eco-color-Doppler come strumento di prima scelta per la diagnosi, consente di escludere la scelta a priori (fatta spesso in passato) di indagini invasive come l'angiografia o potenzialmente dannose come la TC.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessuna comorbidità	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	

<p>Si tratta di un'indagine ampiamente accettabile anche in età pediatrica, in quanto non invasiva e assolutamente non traumatica per il paziente. E' inoltre un'indagine ripetibile ed a basso costo per il SSN. Dovrebbe preferibilmente essere eseguita da personale esperto in materia.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>L'indagine diagnostica è attuabile in tutto il contesto nazionale, ma occorre un operatore che abbia dimestichezza con le malformazioni vascolari</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Per la conferma della diagnosi clinica di Malformazione Linfatica macro-cistica e per un primo bilancio di estensione della lesione, si raccomanda l'esecuzione di eco-color-Doppler come indagine strumentale non invasiva di primo livello.</p>	<p>Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4</p>
<p>La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, sia dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Anche se la base di evidenza si basa sul parere di esperti (livello di evidenza = 4), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto tale orientamento è ormai entrato nella corrente pratica clinica</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Sono auspicabili iniziative per una educazione specifica degli esecutori dell'esame nell'ambito delle malformazioni vascolari, iniziative che dovrebbero entrare a far parte dei corsi universitari .</p>	

<p>Giudizio ponderato</p>	
<p>Quesito 3: Nel caso di diagnosi clinica ed ecografica di Malformazione Linfatica Macro-cistica, quali sono le altre indagini strumentali che consentono di meglio definire la malformazione in previsione di provvedimenti terapeutici e/o monitoraggio nel tempo?</p>	
<p>Parte A: Qualità dell'evidenza</p>	
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>	
<p>Per rispondere al quesito 3, sono stati individuati sei articoli:</p>	
	<p>Livello di evidenza</p>
<p>- parere di esperti: <i>Moneghini 2017</i></p>	<p>4</p>
<p>- cinque revisioni narrative: <i>Jeremy 2017, Michael 2017, Candace 2016, Raufaste 2020, Ma 2017</i></p>	<p>3</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Gli studi concordano sull'esecuzione di una Risonanza Magnetica (RM) quale esame strumentale di secondo livello dopo l'ecocolorDoppler. Tale indagine permette di completare la valutazione diagnostica della malformazione linfatica macrocistica in termini di estensione, coinvolgimento dei tessuti circostanti e degli organi interni. In alternativa, la RM può essere sostituita dalla tomografia computerizzata (TC) che, comunque, pur consentendo di confermare la diagnosi, non fornisce tutte le informazioni della RM. Inoltre, la TC dovrebbe essere evitata in età pediatrica, al fine di limitare al massimo l'esposizione alle radiazioni. L'angiografia non ha nessuna indicazione diagnostica. La biopsia ha una sua valenza specifica, ma trova indicazione soltanto nei rari casi in cui le indagini strumentali non consentono di raggiungere la diagnosi di certezza.</p>	

<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>
<p>Sebbene gli articoli di riferimento siano pochi e le casistiche numericamente limitate, gli studi relativi sono ormai consolidati nel tempo, omogenei, condivisi ed affidabili. Possono quindi essere considerati rilevanti nel definire la Risonanza Magnetica un'indagine di secondo livello irrinunciabile ai fini terapeutici per la popolazione target.</p>
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>
<p>No</p>
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>La Risonanza Magnetica non comporta rischi significativi, ma necessita di anestesia o sedazione nei bambini al di sotto dei 4-5 anni di età.</p>
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>Nessuna comorbidità, fatti salvo la necessità di anestesia o sedazione nel bambino piccolo, il quale dovrebbe preferibilmente essere inviato presso struttura pediatrica specifica.</p>
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>
<p>Si tratta di un'indagine ampiamente accettabile anche in età pediatrica, in quanto non invasiva e non traumatica per il paziente. Unica problematica può essere la claustrofobia. E' inoltre un'indagine ripetibile.</p>
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>
<p>Con l'esclusione del bambino in età prescolare, l'indagine è realizzabile in tutto il contesto nazionale, ma occorre un operatore che abbia buona conoscenza delle malformazioni vascolari, in quanto i parametri di lettura sono specifici</p>
<p>8. Raccomandazione</p>

<p>1) La Risonanza Magnetica è indicata per la conferma diagnostica e per un preciso bilancio di estensione della malformazione linfatica macrocistica in previsione di trattamento terapeutico.</p> <p>2) La Tomografia Computerizzata ha scarse indicazioni, e sostituisce la RM solo nei casi in cui la RM è controindicata</p> <p>3) L'angiografia non va eseguita</p> <p>4) La biopsia è raramente indicata ai fini diagnostici, ma va effettuata ogni volta che le indagini strumentali non consentono la diagnosi di certezza.</p>	<p>1) Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 4</p> <p>2) Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p> <p>3) Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p> <p>4) Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p>
<p>Le conclusioni degli articoli analizzati sono coerenti e i benefici superano chiaramente i danni. Di conseguenza, pur in presenza di deboli evidenze, il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto tale orientamento è ormai entrato nella corrente pratica clinica</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Nessuna</p>	

Giudizio ponderato	
Quesito 4: È possibile la diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
<p>Per rispondere al quesito 4, sono stati analizzati 7 studi che riguardano la possibilità di diagnosi fetale delle Malformazioni Linfatiche Macroscistiche: cinque revisioni narrative, uno studio retrospettivo di coorte e una serie di casi clinici:</p>	
	Livello di evidenza
- Schindel 2017: revisione narrativa	3
- Yen-Ni-Chen 2017: revisione narrativa	3
- Jiao-Ling 2018: revisione narrativa	3
- Bhatnagar 2017: revisione narrativa (30 casi) in cui si descrive un modello di crescita prenatale delle malformazioni linfatiche	3
- Li 2018: revisione narrativa monocentrica su casistica importante se si considera la rarità della patologia e del tema trattato (79 casi)	3
- Peranteu 2017: studio retrospettivo di coorte; valutazione dei modelli di crescita prenatale delle malformazioni linfatiche del feto, per la ricerca di parametri predittivi ai fini terapeutici	3
- Oliver 2017: serie di casi	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
<p>Le conclusioni degli studi analizzati sono coerenti tra loro. Sia l'eco-color-Doppler sia la RM senza contrasto sono procedure non invasive, ripetibili, esenti da rischi per il feto e prive di impatto negativo sulla gravidanza.</p>	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? 	

<ul style="list-style-type: none"> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>
<p>La indicazione alla valutazione strumentale è rilevante per la popolazione target. L'eco-color-Doppler rappresenta l'indagine di primo livello per la scarsa invasività, mentre la Risonanza Magnetica rappresenta un'indagine di secondo livello, ma da considerare irrinunciabile nei casi di diagnosi prenatale di Malformazione Linfatica cervico-mediastinica del feto complicata da ostruzione e/o deviazione delle vie aeree.</p>
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</p>
<p>No</p>
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>Eco-color-Doppler e RM rappresentano due indagini non invasive che consentono non solo la diagnosi, ma anche il monitoraggio della evoluzione della malformazione linfatica del feto e la programmazione delle misure terapeutiche da intraprendere al momento del parto (taglio cesareo, intubazione alla nascita, "EXIT =ex-utero-intrapartum treatment", ecc)</p>
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>Nessun danno. Il rischio è quello di eventuali errori diagnostici che potrebbero orientare in modo non corretto il programma terapeutico del neonato al momento del parto o nei giorni immediatamente successivi</p>
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>
<p>Sia l'eco-color-Doppler sia la RM senza mezzo di contrasto sono indagini prenatali non invasive, prive di rischi significativi, ripetibili, soprattutto, irrinunciabili nel caso di Malformazione Linfatica Macroistica fetale complicata da ostruzione/deviazione delle vie aeree del feto. Nessuna comorbidità.</p>
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>
<p>Le indagini strumentali fetali non invasive (ecografia e RM) sono realizzabili in tutto il contesto nazionale.</p>
<p>8. Raccomandazioni</p>

<p>1. Le malformazioni linfatiche macrocistiche (o miste) sono suscettibili di diagnosi ecografica fetale dalla 12° settimana di gestazione; si raccomanda di tenere sempre presente la possibilità di malformazione linfatica cistica del feto nella diagnosi differenziale.</p> <p>2. Nelle Malformazioni Linfatiche Macrocistiche a sede cervicale esiste il rischio di ostruzione della via aerea; in tale situazione è indicata la RM fetale senza contrasto, poiché l'ecografia non consente una adeguata visualizzazione dell'asse laringotracheale del feto.</p> <p>3. In caso di diagnosi fetale precoce di ML macrocistica trova indicazione l'indagine sul cariotipo del feto attraverso il liquido amniotico o il sangue del cordone ombelicale.</p>	<p>1. Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p> <p>2. Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4</p> <p>3. Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p>
<p>Gli studi analizzati risultano concordi con la raccomandazione riportata, pur in presenza di casistiche di entità modesta. Non si evidenziano conflittualità gestionali</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Lo sviluppo della tecnologia ecografica potrebbe in futuro consentire una migliore visualizzazione delle vie aeree del feto, limitando così le indicazioni alla RM fetale.</p>	

<p>Giudizio ponderato</p>															
<p>Quesito 5: In caso di diagnosi prenatale di malformazione linfatica macrocistica, quale strategia deve essere adottata?</p>															
<p>Parte A: Qualità dell'evidenza</p>															
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>															
<p>Per rispondere al Quesito 5, sono stati individuati sei articoli, di cui cinque revisioni narrative ed una serie di casi:</p>															
<table border="1"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Livello di evidenza</td> </tr> <tr> <td>- Laje 2016: revisione narrativa</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>- Jiao-Ling 2018: revisione narrativa</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>- Li 2018: revisione narrativa monocentrica su casistica importante se si considera la rarità della patologia e del tema trattato (79 casi)</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>- Ueno 2018: revisione narrativa</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td>- Ueno 2019: revisione narrativa</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td>- Saccone 2019: serie di casi</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> </table>		Livello di evidenza	- Laje 2016: revisione narrativa	3	- Jiao-Ling 2018: revisione narrativa	3	- Li 2018: revisione narrativa monocentrica su casistica importante se si considera la rarità della patologia e del tema trattato (79 casi)	3	- Ueno 2018: revisione narrativa	4	- Ueno 2019: revisione narrativa	4	- Saccone 2019: serie di casi	3	
	Livello di evidenza														
- Laje 2016: revisione narrativa	3														
- Jiao-Ling 2018: revisione narrativa	3														
- Li 2018: revisione narrativa monocentrica su casistica importante se si considera la rarità della patologia e del tema trattato (79 casi)	3														
- Ueno 2018: revisione narrativa	4														
- Ueno 2019: revisione narrativa	4														
- Saccone 2019: serie di casi	3														
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>															
<p>Gli studi analizzati concordano sulla necessità di monitoraggio strumentale delle Malformazioni Linfatiche Macrocistiche (o miste) diagnosticate in utero, risultano concordi circa le modalità del parto e le misure terapeutiche da intraprendere e risultano affidabili e coerenti nelle conclusioni La qualità dell'evidenza, valutata tramite le Checklist, è risultata buona</p>															
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 															

<p>Gli studi sono rilevanti per la popolazione target e forniscono indicazioni terapeutiche omogenee che sono da considerare salvavita per il neonato. Non vi è evidenza di conflittualità degli studi analizzati.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>No</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Nel caso di problematiche delle vie aeree e quindi di ostacolata ventilazione dopo la nascita, le misure terapeutiche da intraprendere sono obbligate, ma comportano rischi elevati per il neonato. La tracheotomia alla nascita rappresenta una misura salva-vita che consente di ridurre significativamente tali rischi e rende più agevole l'iter terapeutico post-natale.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Nel caso di Malformazione Linfatica cervicale e/o mediastinica fetale con ostruzione delle vie aeree, la tracheotomia consente di avviare il trattamento terapeutico di elezione (scleroterapia e/o chirurgia) della Malformazione Linfatica nei giorni o nelle settimane successive. In tale situazione deve essere prevista una permanenza in una struttura di rianimazione pediatrica per tempi non valutabili, durante i quali va tenuto conto di possibili complicanze maggiori (polmonari, infettive, metaboliche, ecc) ed anche di esito infausto.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Le procedure terapeutiche suggerite per il nascituro nel caso di problematiche relative alla vie aeree possono essere salvavita e, come tali, irrinunciabili. Il programma terapeutico che viene proposto ai genitori è generalmente ben compreso ed accettato, nonostante comporti rischi elevati, in quanto unica alternativa e non differibile.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>In quanto a fattibilità delle procedure, gli articoli riportati evidenziano come il trattamento debba essere riservato ai Centri di provata esperienza nell'assistenza al parto, dotati di unità di terapia intensiva neonatale e con operatori che abbiano familiarità con il trattamento delle malformazioni vascolari in epoca neonatale.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>1. In caso di diagnosi prenatale di Malformazione Linfatica Macro-cistica (o mista) cervico-mediastinica con ostruzione della via aerea, trova indicazione procedura di EXIT (“ex utero intrapartum therapy”) con tracheotomia e successivo trasferimento del neonato alla unità di terapia intensiva neonatale.</p> <p>2. Nel caso di diagnosi fetale di Malformazione Linfatica Macro-cistica (o mista) associata ad anomalie cromosomiche e ad altre malformazioni strutturali di entità severa, deve essere valutata l'interruzione di gravidanza.</p>	<p>1. Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p> <p>2. Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel</p>

Gli studi analizzati risultano concordi con la raccomandazione numero 1, ma l'evidenza resta debole per la esiguità delle casistiche e per la difficoltà dei casi, che debbono essere sempre riferiti ad un centro pediatrico di alta specializzazione.

9. Raccomandazioni per la ricerca

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Esiste oggi una terapia farmacologica off-label per il trattamento delle Malformazioni Linfatiche anche in epoca neonatale. I risultati iniziali sono incoraggianti, e l'orientamento sembra essere verso questa soluzione terapeutica, ritenuta auspicabile dalla maggior parte degli addetti ai lavori.

Giudizio ponderato	
Quesito 6: Quali sono le procedure terapeutiche utilizzate per il trattamento della malformazione linfatica macrocistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al quesito 6, sono stati analizzati i seguenti studi scientifici:	
	Livello di evidenza
- De Maria 2020: revisione sistematica con metanalisi; si tratta di 25 articoli che riportano 25 case series e riguardano 725 pazienti affetti da Malformazione Linfatica cistica di faccia e collo trattati con scleroterapia. Trattasi di studio importante che riporta l'efficacia globale della scleroterapia, ma va segnalata la eterogeneità di casi studiati	2+
- De Maria 2020: revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di malformazione linfatica cistica dell'orbita	2+
- Ma 2017: revisione narrativa	3
- Lei Jin 2017: revisione narrativa (32 casi); l'articolo evidenzia l'efficacia della chirurgia associata ad irrigazione con bleomicina	3
- Tu 2017: revisione narrativa ; viene riportata l'efficacia del trattamento combinato di escissione chirurgica e scleroterapia in 72 casi di Malformazione Linfatica di testa e collo	3
- Cho 2016: revisione narrativa	3
- Bonilla-Velez 2017: serie di casi	3
- Wang 2020: serie di casi	3
- Heit 2017: consensus; l'articolo descrive le caratteristiche dei vari tipi di agenti sclerosanti utilizzati per le malformazioni linfatiche cistiche di testa e collo, la loro efficacia e le complicanze	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Dagli studi emerge che nelle Malformazioni Linfatiche Macroscistiche lo standard terapeutico è rappresentato dalla chirurgia escissionale e dalla scleroterapia eco-guidata, ma ancora non vi è definitiva evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro, e quale delle due opzioni terapeutiche debba essere considerata di prima scelta. La qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	

<p>Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target, sia in termini di efficacia sia in termini di rischio e comorbidità. Esperienza e riconosciuta affidabilità del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore (chirurgo o radiologo interventista) svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che possono condizionare anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	
<p>No</p>	
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>	
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>L'orientamento recente sembra preferire la scleroterapia ma, complessivamente, il bilancio rischi-benefici di entrambe le procedure non consente un giudizio definitivo, e non sono ancora stati formulati protocolli definitivi circa la migliore strategia terapeutica in base all'età del paziente e alla sede della lesione.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Sia la chirurgia sia la scleroterapia comportano complicanze che sono descritte in dettaglio negli articoli menzionati. La scleroterapia risulta essere una procedura efficace anche se non potenzialmente risolutiva e definitiva come quella chirurgica, e inoltre ripetibile ed a minor rischio di complicanze o eventi avversi</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore (chirurgo e radiologo interventista) svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che possono condizionare anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Scleroterapia e chirurgia al momento dovrebbero preferibilmente essere realizzate nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari in genere. Questi Centri sono pochi rispetto alla domanda, ma e non si prevede a breve una estensione di queste attività sul territorio nazionale.</p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>La scelta della strategia terapeutica, chirurgia o scleroterapia dev'essere basata su un approccio multidisciplinare e su un'accurata valutazione complessiva del singolo caso (età del paziente, sede della lesione, rischi e benefici della procedura terapeutica).</p>	<p>Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel</p>
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	

Sono auspicabili sia la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, che esistono oggi solo off label e con risultati limitati, sia la ricerca di nuovi e più efficaci agenti scleranti a bassissima incidenza di complicanze.

Giudizio ponderato	
Quesito 7: Quale è l'agente sclerosante di prima scelta per la scleroterapia nei pazienti con malformazione linfatica macrocistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito numero 7, sono stati individuati sei studi, di cui due revisioni sistematiche con meta-analisi, una revisione sistematica, due revisioni narrative ed una serie di casi clinici	
	Livello di evidenza
- <i>De Maria 2020</i> : revisione sistematica con metanalisi; si tratta di 25 articoli che riportano 25 case series e riguardano 725 pazienti affetti da Malformazione Linfatica cistica di faccia e collo, trattati con scleroterapia. Trattasi di studio importante che riporta l'efficacia globale della scleroterapia, ma va segnalata la eterogeneità di casi studiati	2+
- <i>Orbach 2016</i> : revisione sistematica con metanalisi; lo studio arruola 1225 pazienti affetti da Malformazione Linfatica e trattati con scleroterapia utilizzando la bleomicina. La qualità dell'evidenza dello studio è bassa.	1-
- <i>Orbach 2016</i> : revisione sistematica che riguarda 1552 pazienti trattati con scleroterapia dal 1995 ad oggi; l'articolo vuole comparare i diversi tipi di agenti sclerosanti in commercio in termini di efficacia e di complicanze; tuttavia, la qualità dell'evidenza è bassa	2++
- <i>Thomas 2016</i> : revisione narrativa	3
- <i>Yamaki 2017</i> : revisione narrativa	3
- <i>Chaudry 2014</i> : serie di casi	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Tra i diversi agenti sclerosanti, gli studi analizzati orientano verso un maggior impiego della bleomicina, che dimostra buona efficacia e basso livello di eventi avversi. Tuttavia il farmaco non può essere considerato agente sclerosante di prima scelta, con la sola eccezione delle sedi ristrette dove va sfruttato il suo effetto poco edemigeno (es. regione orbitaria). Gli studi sono risultati concordi nel ritenere la bleomicina l'agente di prima scelta soltanto a livello dell'orbita. In tutti gli altri casi, l'esperienza del Centro multidisciplinare e la buona pratica clinica sono gli elementi essenziali nella scelta dell'agente sclerosante. Le conclusioni degli studi sembrano coerenti e senza conflitti.; la qualità dell'evidenza delle due revisioni sistematiche con metanalisi, valutata tramite le Checklist, è risultata buona	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target, e documentano efficacia e morbilità dei vari tipi di agenti sclerosanti utilizzati, ma non consentono un giudizio definitivo per la eterogeneità dei dati. In sintesi, la qualità dell'evidenza circa la scelta del miglior agente sclerosante è da considerare medio-bassa e continua ad essere operatore dipendente.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	

<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Nessuna	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il bilancio rischi-benefici dei vari agenti sclerosanti non consente un giudizio definitivo in termini di efficacia, ma evidenzia la superiorità della bleomicina in termini di rapporto efficacia-complicanze (a parità di efficacia, le complicanze sono risultate minori).	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
In termini di morbilità, l'etanolo risulta avere il maggior rischio di complicanze che, comunque, si associa al maggior effetto terapeutico rispetto agli altri agenti sclerosanti utilizzati. L'analisi delle revisioni sistematiche evidenzia che la bleomicina risulta l'agente terapeutico migliore in termini di rapporto tra efficacia e rischio di complicanze	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Qualunque sia la scelta dell'agente sclerosante, la procedura di scleroterapia è in massima parte bene accolta dal paziente o dai genitori, quale approccio terapeutico alternativo alla chirurgia o, comunque, da essere effettuato prima di una decisione chirurgica. Il beneficio maggiore sembra essere l'effetto favorevole sul dolore ed il miglioramento della qualità della vita; nella maggioranza dei casi, anche l'aspetto estetico trae beneficio da una corretta scleroterapia.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La procedura di scleroterapia dovrebbe essere realizzata nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari; purtroppo, non si prevede a breve una estensione di queste attività su tutto il territorio nazionale	
8. Raccomandazione	
1. La scelta dell'agente sclerosante è legata sia alla sede della malformazione sia all'esperienza dell'operatore.	1) Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel
2. Il farmaco di prima scelta nelle ML (macro-microcistiche) localizzate in aree ristrette ed a rischio di danno funzionale è la bleomicina	2) Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1-
Gli studi analizzati riportano casistiche consistenti, sebbene eterogenee in termini di raccolta dati e di valutazione dei risultati, che evidenziano l'utilizzo preponderante della bleomicina nelle zone ristrette e considerate a rischio funzionale.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Sono auspicabili sia la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, oggi solo off label e con risultati parziali sebbene incoraggianti, SIA la ricerca di nuovi e più efficaci agenti sclerosanti a bassissima incidenza di complicanze	

Giudizio ponderato	
Quesito 8: Quali sono le manifestazioni cliniche all'esordio (prima diagnosi o sospetto clinico) di malformazione linfatica microcistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 8, sono stati considerati 2 studi clinici (una linea guida ed una revisione narrativa) già riportati nel capitolo delle malformazioni linfatiche macrocistiche, in quanto si tratta di studi che analizzano entrambe le forme micro- e macro-cistiche, essendo queste spesso associate: -Lerat 2019: linea guida -Waner 2018: revisione narrativa	Livello di evidenza 4 3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli studi analizzati concordano sulle conclusioni e sono allineati all'esperienza del panel	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati? 	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale è di orientare, attraverso l'esame clinico, verso successive tecniche strumentali per la conferma diagnostica che siano poco invasive e di ottimo risultato, e che consentano di confermare la diagnosi clinica di Malformazione Linfatica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Nessuno	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Trattasi di esame clinico associato a raccolta di dati anamnestici, quindi accettato favorevolmente dal paziente come prima tappa di orientamento diagnostico	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	

<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Ovvia fattibilità in tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
La presenza di piccole vescicole di cute e mucose che trasudano, sanguinano, macerano e si infettano, devono orientare verso la diagnosi di malformazione linfatica microcistica. Poiché queste malformazioni sono progressive, ai fini terapeutici assume un ruolo importante la diagnosi precoce.	Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Non pertinente	

Giudizio ponderato	
Quesito 9: Quali sono le indagini strumentali da effettuare per la conferma della diagnosi clinica di malformazione linfatica microcistica e per il bilancio di estensione in previsione di terapia?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Il quadro clinico delle ML microcistiche deve essere completato con indagini strumentali, al fine di consentire un bilancio di estensione delle lesioni e consentirne il monitoraggio della evolutività. Non vi sono studi adeguati per valutare l'evidenza scientifica del ruolo della ecografia e della RM nella diagnostica delle malformazioni linfatiche microcistiche, e non esistono protocolli operativi per il controllo strumentale di queste lesioni nel tempo.	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Vista la esiguità di lavori in letteratura, non sono rilevati conflitti.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi analizzati comprendono le malformazioni linfatiche macro e micro cistiche.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	

<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
8. Raccomandazione	
Il quadro clinico deve essere confermato e supportato da indagini strumentali (ecografia e RM) al fine di un bilancio di estensione della lesione, specialmente nel sospetto di localizzazioni profonde associate a quelle cutanee e mucosali.	Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 10: Quali sono le procedure terapeutiche indicate nella malformazione linfatica microcistica?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito numero 10, sono stati analizzati otto articoli: due revisioni sistematiche con meta-analisi, due revisioni narrative e quattro serie di casi :	
	Livello di evidenza
- <i>De Maria 2020</i> : revisione sistematica con metanalisi; si tratta di 25 articoli che riportano 25 case series e riguardano 725 pazienti affetti da Malformazione Linfatica cistica di faccia e collo trattati con scleroterapia. Trattasi di studio importante che riporta l'efficacia globale della scleroterapia, ma va segnalata la eterogeneità di casi studiati	2-
- <i>De Maria 2020</i> : revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di malformazione linfatica cistica dell'orbita	2-
- <i>Waner 2018</i> : revisione narrativa	3
- <i>Kim 2011</i> : revisione narrativa	3
- <i>Wang 2020</i> : serie di casi	3
- <i>Chaudry 2014</i> : serie di casi	3
- <i>Hai Wei Wu 2016</i> : serie di casi	3
- <i>Chang 2020</i> : serie di casi	3

<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>
<p>Dagli studi emerge che nelle Malformazioni Linfatiche Microcistiche non esiste uno standard terapeutico e non ci sono linee guida specifiche, ma esistono diverse opzioni terapeutiche: scleroterapia, laserterapia, ablazione con radiofrequenza, chirurgia e terapia farmacologica.</p>
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>
<p>Nessuna procedura terapeutica può considerarsi terapia risolutiva e superiore alle altre, e la tendenza è il loro utilizzo in forma variamente combinata a seconda della sede e delle problematiche cliniche.</p>
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>
<p>Non valutabile</p>
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>Diversi articoli recenti riportano risultati favorevoli con la chirurgia, la scleroterapia, il laser e la radiofrequenza, ma le casistiche sono contenute. Esistono soltanto due studi scientifici significativi di revisione sistematica con meta-analisi su casistica significativa (rispettivamente di 726 e 154 pazienti), i quali hanno recentemente riportato gli esiti della scleroterapia nelle malformazioni linfatiche macro- e micro-cistiche, ma senza consentire alcuna conclusione definitiva né la definizione di un protocollo. Inoltre i parametri utilizzati e i dati riportati sono molto eterogenei e difficilmente comparabili, così come i risultati sono spesso incompleti.</p>
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>Le varie procedure terapeutiche utilizzate (chirurgia, scleroterapia, laserterapia, radiofrequenza) consentono risultati parziali e in genere solo temporanei, e raramente si associano a risoluzione completa con guarigione definitiva senza recidive nel tempo. Inoltre, ciascuna procedura utilizzata è soggetta a complicanze che sono descritte in dettaglio negli articoli menzionati.</p> <p>Infine, negli articoli menzionati, non vi è evidenza circa la superiorità di un metodo sull'altro, sia terapeutico sia di gestione della evoluzione della malattia, e nessuna opzione terapeutica risulta essere di prima scelta.</p>
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>
<p>L'esperienza del Centro multidisciplinare di riferimento ed in particolare dell'operatore (chirurgo, laserterapista e radiologo interventista) svolgono un ruolo essenziale ai fini della decisione terapeutica, e sono elementi che condizionano anche l'accettabilità della procedura terapeutica da parte del paziente o dei genitori. La combinazione delle varie possibilità terapeutiche consente di ottenere i risultati migliori</p>
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i></p>

<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Considerate le difficoltà di trattamento, i pazienti affetti da malformazione Linfatica Microcistica dovrebbero essere sempre indirizzati ad uno dei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari in genere. Non si prevede a breve una estensione di queste attività su tutto il territorio nazionale	
8. Raccomandazione	
Nelle Malformazioni Linfatiche microcistiche non esiste una opzione terapeutica di prima scelta. Il trattamento migliore si basa sulla variabile combinazione di quattro pratiche terapeutiche (chirurgia, scleroterapia, laser e radiofrequenza).	Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
E' auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, che oggi esistono solo come terapie off label, che vengono utilizzate soltanto a scopo compassionevole laddove le terapie standard hanno fallito.	

Giudizio ponderato	
Quesito 11: Quali sono le possibilità di trattamento farmacologico nelle malformazioni linfatiche di tipo microcistico e misto (micro-macro-cistico)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 11, abbiamo fatto una distinzione tra terapia farmacologica orale e topica con rapamicina, il farmaco attualmente utilizzato in forma off label per tutte le malformazioni vascolari a basso flusso, incluse quelle linfatiche, che sono refrattarie alle terapie convenzionali (scleroterapia, laser, chirurgia, radiofrequenza) Per la terapia farmacologica con rapamicina orale, sono stati analizzati i seguenti studi scientifici: tre revisioni sistematiche, tre serie di casi clinici, uno studio prospettico monocentrico in fase II ed i protocolli relativi a due trials in corso ed ancora non conclusi. Per la terapia con rapamicina topica sono stati analizzati tre studi: una serie di casi, una revisione sistematica, un trial clinico multicentrico in fase II.	
	Livello di evidenza

<p>Terapia con rapamicina orale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Shoji 2020</i>: revisione sistematica che riguarda una casistica modesta (10 casi) di soggetti affetti da malformazione Linfatica microcistica o mista della regione orbitaria - <i>Wiegand 2018</i>: revisione sistematica che comprende 71 casi di malformazioni vascolari a basso flusso trattati con rapamicina. I dati sono eterogenei ed i risultati non comparabili (anche dose ottimale e durata del trattamento non sono comparabili). L'articolo riporta l'esito della valutazione strumentale e delle qualità della vita dopo terapia. - <i>Freixo 2020</i>: revisione sistematica importante, con casistica di 373 pazienti (56 trattati con sirolimus topico e 317 con sirolimus orale). L'articolo riporta l'esito della valutazione strumentale e delle qualità della vita dopo terapia - <i>Tian 2020</i>: serie di 56 casi affetti da Malformazioni Linfatiche sia comuni sia complesse trattati con sirolimus. Viene analizzata la risposta clinica e radiologica alla terapia. - <i>Strychowsky 2018</i>: serie di casi; casistica di 19 pazienti pediatrici. L'articolo riporta interessanti considerazioni relative alla terapia con sirolimus nei pazienti portatori di tracheotomia. - <i>Triana 2019</i>: serie di casi; casistica di 7 neonati trattati con sirolimus. L'articolo sottolinea la difficoltà di gestione del sirolimus nel neonato. - <i>Hammer 2018</i>: studio prospettico monocentrico in fase II che coinvolge 19 casi trattati con sirolimus. Studio ben condotto ma su casistica modesta - <i>Maruani 2018</i>: presentazione di un protocollo per un trial multicentrico osservazionale in fase II (studio in corso che prevede una casistica di 50 casi). - <i>Ozeki 2019</i>: presentazione di protocollo per un trial prospettico multicentrico a braccio singolo (studio avviato, in corso). <p>Terapia con rapamicina topica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Freixo 2020</i>: revisione sistematica importante, con casistica di 373 pazienti (56 trattati con sirolimus topico e 317 con sirolimus orale) (vedi sopra) - <i>Dodds 2020</i>: serie di casi - <i>Leducq 2019</i>: protocollo per un trial clinico multicentrico controllato, in fase II, randomizzato, in doppio cieco 	<p>2-</p> <p>2-</p> <p>2+</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>2-</p> <p>Non valutabile</p> <p>Non valutabile</p> <p>2+</p> <p>3</p> <p>Non valutabile</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Complessivamente i risultati della terapia farmacologica off-label con rapamicina e la loro definizione risultano disomogenei, soprattutto perché vengono utilizzate terminologie e descrizioni differenti. Un confronto sistematico dei risultati non è stato possibile.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Nella maggioranza degli articoli, non viene riportata una esatta e/o omogenea risposta alla terapia con sirolimus, ma si utilizzano termini come “marked improvement”, “significant volume reduction”, “significant decrease”, “partial response”, ecc. Quindi i risultati non sono comparabili, oltre al fatto che il numero di casi riportati è sempre modesto. Anche durata della terapia e dosaggio differiscono nelle casistiche riportate, dal momento che anche qui non esistono linee guida, e questo vale soprattutto per i bambini e i neonati.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?</p>	

<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
<p>In generale, possiamo affermare che la maggioranza dei pazienti ha una risposta parziale ed un parziale beneficio in termini di sintomatologia e qualità di vita.</p> <p>Quindi l'obiettivo primario della terapia farmacologica consiste nel controllo dei sintomi e della progressione della malattia, il mantenimento della funzionalità e la conservazione dell'aspetto estetico migliore possibile; ma vi è un basso livello di evidenza che il sirolimus possa modificare la prognosi di queste anomalie.</p> <p>In particolare, le modalità di impiego del sirolimus topico sono molto eterogenee ed i risultati difficili da definire e, complessivamente, vi è un basso livello di evidenza circa l'utilità del sirolimus topico nelle malformazioni linfatiche microcistiche superficiali</p>	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
<p>Gli effetti collaterali della terapia con rapamicina sono noti e in genere ben gestibili. Non sono invece noti gli effetti a lungo termine, soprattutto nella popolazione pediatrica.</p> <p>Negli studi analizzati vanno segnalati la eterogeneità nella definizione degli esiti della terapia e la scarsa definizione del rischio tossicità, oltre al basso livello della metodologia utilizzata.</p>	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
<p>La terapia farmacologica orale con rapamicina trova attualmente indicazione come terapia off label da utilizzare a scopo compassionevole nel caso di Malformazioni Linfatiche progressive ed invalidanti refrattarie alle terapie convenzionali. Pertanto, pazienti e loro familiari non hanno di fronte altre alternative.</p> <p>La terapia topica trova indicazione esclusivamente per le localizzazioni malformative superficiali della cute, con l'obiettivo di migliorare la sintomatologia locale.</p>	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
<p>La terapia con rapamicina deve essere proposta gestita da un'equipe multidisciplinare presso un Centro italiano di riferimento, e non può e non deve essere gestita da un singolo Specialista. Poiché tale terapia non è ancora stata riconosciuta ed autorizzata dall'AIFA, non se ne prevede una possibile applicabilità a breve termine se non con l'utilizzo della forma "off label"</p>	
8. Raccomandazione	
Rapamicina sistemica (orale)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. La terapia farmacologica off label con rapamicina è raccomandata nei casi di Malformazione Linfatica sintomatica, progressiva e refrattaria alle terapie convenzionali. 2. La dose iniziale della terapia è di 0,8 mg/ m² due volte al giorno, con l'obiettivo di mantenere livelli plasmatici della rapamicina nel range 5-15 ng/ml. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel 2. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel

<p>3. In assenza di linee guida e di protocolli uniformi si consiglia una durata della terapia di 12 mesi, con controlli clinici, ematologici e strumentali periodici.</p> <p>Rapamicina topica</p> <p>1. L'impiego del sirolimus topico rappresenta una terapia off label che trova indicazione nelle ML microcistiche della cute per ridurre essudati, sanguinamento e vescicole, ispessimenti cutanei, dolore e prurito, problematiche cosmetiche.</p> <p>2. Si può utilizzare la crema o la soluzione liquida, ma è preferibile utilizzare la crema con concentrazioni nel range 0,015%-8% (dosaggio più utilizzato 0,1%).</p>	<p>3. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel</p> <p>1. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel</p> <p>2. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel</p>
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Lo sviluppo di nuove e più mirate terapie farmacologiche dovrebbe costituire il goal standard per le Malformazione Linfatiche evolutive e refrattarie alle terapie convenzionali. L'obiettivo più ambizioso ma perseguibile è rappresentato dalle nuove terapie basate sulla genetica molecolare.</p>	

<p>Giudizio ponderato</p>	
<p>Quesito 12: Quale è la corretta gestione terapeutica delle malformazioni linfatiche cistiche cervico-mediastiniche con compressione ed ostruzione delle vie aeree?</p>	
<p>Parte A: Qualità dell'evidenza</p>	
<p>1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i></p>	
<p>Per rispondere al quesito numero 12, considerando la rarità di queste anomalie, sono stati analizzati nel dettaglio tutti gli articoli recenti che, nel loro complesso, hanno consentito una risposta esauriente; si tratta di quattro revisioni narrative) e due serie di casi.</p>	
<p>- Revisioni narrative: <i>Ma 2017, Ueno 2019, Ueno, 2018, Ghaffarpour 2018</i> - Serie di casi: <i>Triana 2019 (52), Amodeo 2017 (60)</i></p>	<p>Livello di evidenza</p> <p>3 3</p>
<p>2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i></p>	
<p>Gli studi analizzati evidenziano senza conflittualità che nelle Malformazioni Linfatiche Macroscistiche o miste cervicali e cervico-mediastiniche con ostruzione della via aerea laringotracheale, è cruciale garantire l'assistenza ventilatoria in previsione di procedure terapeutiche invasive.</p>	
<p>3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
<p>Gli studi analizzati evidenziano che per questi pazienti, nella maggioranza pediatrici, il fulcro della discussione riguarda la valutazione della necessità di tracheotomia; solo successivamente si può programmare la terapia elettiva (chirurgia e/o scleroterapia). Gli studi sono da considerare rilevanti per la popolazione target e le conclusioni sono coerenti, ma sussiste il rischio potenziale di bias, soprattutto in considerazione delle casistiche limitate. La qualità dell'evidenza è stata valutata tramite Checklist ed è stata giudicata complessivamente buona.</p>	
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>	

Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La decisione relativa alla tracheotomia deve essere sempre definita, e la tracheotomia, anche se soltanto transitoria, deve essere considerata procedura irrinunciabile nei casi a rischio, a prescindere dall'età del paziente. Assicurare una adeguata ventilazione del paziente in corso di manovre terapeutiche invasive, costituisce una misura salva-vita.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Una volta garantita una adeguata ventilazione, la chirurgia escissionale di queste malformazioni, che comprimono la via aerea, può essere avviata. La procedura prevede un intervento lungo e complesso, gravato dal rischio di alta morbilità; per tale ragione questi casi dovrebbero essere affrontati in Centri di alta specializzazione specifica, ed il chirurgo deve avere familiarità con questo tipo di lesioni.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'accettazione da parte del paziente o dei familiari delle procedure invasive sopra evidenziate è sempre difficoltosa per i rischi associati. Il fatto di garantire una adeguata ventilazione non riduce i rischi elevati di una procedura chirurgica di tipo escissionale in sede cervicale e/o mediaastinica; occorre tenere conto del rischio di lesioni dei nervi periferici, emorragie, escissioni parziali o incomplete con successive recidive, danno estetico oltre a quello funzionale.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Le procedure dovrebbero essere realizzate soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari ed affidate ad un chirurgo esperto di malformazioni vascolari	
8. Raccomandazione	
<p>1. Si raccomanda di effettuare sempre la RM, prima di qualunque trattamento, per valutare se e in che misura la lesione è a contatto con la via aerea, in quanto la RM è in grado di fornire i parametri predittivi per la necessità di tracheotomia.</p> <p>2. Nel caso di contatto tra malformazione e asse laringotracheale, l'entità di tale contatto e la sua sede devono essere monitorati.</p> <p>3. Nelle ML macrocistiche o miste cervicali con evidenza di ostruzione della via aerea laringotracheale, si raccomanda di valutare sempre la necessità di tracheotomia prima di qualunque gesto terapeutico invasivo.</p>	<p>1) Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3</p> <p>2) Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel</p> <p>3) Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4</p>
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione numero 1</i>	
Tutti gli studi analizzati, anche quelli relativi alla diagnosi ed al monitoraggio delle Malformazioni Linfatiche diagnosticate in utero (vedi Giudizi Ponderati n. 4 e 5), concordano sull'importanza della RM per la visualizzazione delle vie aeree, specialmente quelle del feto. L'esecuzione della sola ecografia non garantisce la visualizzazione di tutti i dettagli necessari ai fini chirurgici. La TC potrebbe essere	

considerata una valida alternativa alla RM, ma va tenuto conto dell'esposizione alle radiazioni, specialmente nella donna fertile o gravida e nella popolazione pediatrica
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>
E' auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche mirate, di tipo antiangiogenetico, che possano limitare la necessità di procedure chirurgiche e, soprattutto, arrestare definitivamente la progressione della malattia. La ricerca potrà anche dare risposta positiva alla durata della terapia, tuttora non definita.

Giudizio ponderato	
Quesito 13: Quali sono le opzioni terapeutiche nelle malformazioni linfatiche cistiche (macro-, micro-, miste) della regione orbitaria?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Sono stati individuati sei studi scientifici che nel loro complesso esprimono con chiarezza e senza conflitto, ma con evidenza di disomogeneità dei dati, il trattamento suggerito per le malformazioni linfatiche cistiche dell'orbita: una revisione sistematica con meta-analisi, quattro revisioni narrative, una serie di casi	
	Livello di evidenza
- De Maria 2020: Revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di malformazione linfatica cistica dell'orbita	1+
- Revisioni narrative: Patel, 2019, Colletti 2019, Hanif 2019, Barnacle 2016	3
- Serie di casi: Woo 2017	4
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Il trattamento standard delle Malformazioni Linfatiche della regione orbitaria si basa su chirurgia e scleroterapia. Ma ancora non esistono trials controllati randomizzati, e non esiste definitivo consenso circa la terapia ottimale. Le difficoltà della decisione terapeutica sono legate a diversi fattori: casistiche e quindi esperienze limitate, complessa anatomia dell'orbita e il fatto che il contenuto orbitario facilmente può soffrire per una sindrome compartimentale con la perdita della visione. Si può affermare che la scelta della terapia è ancora legata all'esperienza del Centro di riferimento.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame? • argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target? • utilizzano risultati indiretti (surrogati)? • utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati? 	
Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target. Essi documentano che negli ultimi anni la scleroterapia con bleomicina sembra essere diventata l'opzione terapeutica di prima scelta, in alternativa alla chirurgia. Tuttavia, i numeri dei casi trattati ed i risultati, riportati in modo disomogeneo, non consentono ancora conclusioni definitive.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	

<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Qualunque sia la decisione terapeutica, definita sulla base dell'esperienza degli operatori del Centro di riferimento, la procedura va realizzata precocemente, in quanto la malformazione ha carattere progressivo e può causare danni permanenti alla visione, oltre al problema estetico.</p>	
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>	
<p>Qualunque sia la scelta terapeutica, esiste il rischio di comorbidità rilevanti. La complicanza maggiore della chirurgia e della scleroterapia è rappresentata dalla sindrome compartimentale (rischio di perdita irreversibile della visione dal lato trattato).</p> <p>In questo contesto ha trovato terreno favorevole la scleroterapia con bleomicina, in quanto il farmaco ha scarsi effetti edemigeni e quindi basso rischio di sindrome compartimentale; inoltre, si tratta di procedura ripetibile.</p> <p>Un'altra problematica da considerare è il rischio di recidive a distanza, problematica comune a tutte le malformazioni vascolari.</p>	
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>	
<p>Danne estetico progressivo e problematiche funzionali del paziente (ptosi, proptosi, restrizione della motilità oculare, diplopia, scotoma, compressione del nervo ottico, dolore, ecchimosi ed emorragie locali) costituiscono un obbligo di trattamento terapeutico ben compreso dal paziente e dai suoi familiari.</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>Le procedure dovrebbero essere realizzate soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari ed affidate ad operatori esperti di malformazioni vascolari</p>	
8. Raccomandazione	
<p>1. Nelle ML sintomatiche dell'orbita si raccomanda il trattamento terapeutico precoce per prevenire i danni alla visione.</p> <p>2. Sebbene non vi sia ancora un definitivo consenso circa il trattamento terapeutico ottimale per le ML dell'orbita, si raccomanda la scleroterapia con bleomicina come prima opzione terapeutica</p>	<p>1. Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 1+</p> <p>2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 1+</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza delle raccomandazioni</i></p> <p>La revisione sistematica con meta-analisi relativa a 154 casi di Malformazione Linfatica dell'orbita di De Maria (2020) rappresenta un documento importante (e numericamente il più consistente nella letteratura dell'ultimo decennio) che fornisce indicazioni preziose per la localizzazione orbitaria, e ad esso va fatto riferimento, in quanto non esistono trials controllati randomizzati di livello superiore per le ML cistiche dell'orbita. Ciò nonostante, non rappresenta un definitivo consenso circa la terapia ottimale.</p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	
<p>Come per tutte le malformazioni linfatiche, è auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche, di tipo antiangiogenetico, che possano limitare la necessità di procedure invasive.</p>	

Giudizio ponderato	
Quesito 14: Quali sono le indicazioni terapeutiche delle malformazioni linfatiche cistiche intestinali e retroperitoneali?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Si tratta di malformazioni rare. Per rispondere al Quesito n. 14 sono stati analizzati quattro articoli: tre revisioni narrative ed una serie di casi.	
	Livello di evidenza
<i>Raufaste 2020 (21), Madsen 2019 (72), Li 2015 (74): revisioni narrative</i>	3
<i>Gunadi 2019 (71): serie di casi</i>	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
I risultati della terapia chirurgica e della scleroterapia si basano su casistiche modeste, i cui dati sono disomogenei e difficilmente comparabili, a cui si aggiunge il fatto che vengono utilizzate terminologie e descrizioni differenti o incomplete.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi analizzati sono poco rilevanti per la popolazione target. In generale, possiamo affermare che non esiste un'opzione terapeutica di prima scelta, e la decisione sul tipo di procedura (chirurgia o scleroterapia) è operatore-dipendente	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Qualunque sia la decisione terapeutica, la procedura va realizzata alla comparsa dei sintomi (distensione addominale progressiva, dolore, infezione, anemia). Se la malformazione è di dimensioni contenute ed asintomatica, può essere soltanto monitorata.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La chirurgia è l'opzione prevalente nelle piccole casistiche riportate, ma risulta gravata da incidenza di morbidità e recidive	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Poiché la diagnosi è sempre conseguente ad accertamenti clinici seguito da comparsa di una sintomatologia addominale inaggravante, la terapia chirurgica o la scleroterapia diventano opzioni non rinunciabili e non rinviabili	

7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Le indagini strumentali a fini diagnostici sono realizzabili sull'intero territorio nazionale. Le procedure dovrebbero invece essere realizzate nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale	
8. Raccomandazione	
1. Nel caso di sintomatologia addominale in età pediatrica, si deve sempre sospettare la possibilità di Malformazione Linfatica addominale. 2. Le Malformazione Linfatiche addominali di tipo cistico che diventano sintomatiche devono sempre essere trattate, in quanto a rischio di progressione e di complicanze. Chirurgia e scleroterapia al momento sono misure terapeutiche entrambe valide e proponibili.	1. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel 2. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel
<i>Giustifica brevemente la forza delle raccomandazioni</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Come per tutte le malformazioni linfatiche, è auspicabile la ricerca di nuove terapie farmacologiche, di tipo antiangiogenetico, che possano limitare la necessità di procedure invasive.	

Giudizio ponderato	
Quesito 15: Quali sono le caratteristiche cliniche, ematologiche e strumentali che consentono di porre diagnosi (o almeno il sospetto clinico) di Malformazione Linfatica Complessa (MLC)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al quesito numero 15, sono stati analizzati quattro 4 articoli: una overview, due revisioni narrative, un protocollo per un trial multicentrico prospettico. <i>Ozeki 2016 (74), Ozeki 2019 (75), Ludwig 2016 (76), Ozeki 2019 (77).</i>	
	Livello di evidenza
- <i>Ozeki 2016</i> : revisione narrativa: sondaggio nazionale giapponese realizzato mediante questionario, che descrive accuratamente le differenze cliniche tra GLA, GSD e KLA e la relativa prognosi (69 casi).	3
- <i>Ozeki 2019</i> : overview	4
- <i>Ludwig 2016</i> : revisione narrativa	3
- <i>Ozeki 2019</i> : protocollo per un trial multicentrico prospettico (in corso); l'obiettivo è quello di focalizzare sia le differenze diagnostiche tra le Malformazioni Linfatiche Complesse sia le differenze del trattamento terapeutico	Non valutabile
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli studi che descrivono le MLC riguardano casistiche esigue, tuttavia le informazioni clinico-strumentali appaiono omogenee e condivise, concordano sulle conclusioni e sono allineati all'esperienza del panel. Nel loro complesso gli studi analizzati forniscono indicazioni precise ed omogenee per la diagnosi di MLC e per la diagnosi differenziale delle diverse patologie incluse in questo gruppo.	

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Trattandosi di patologie rare ed ad eziologia sconosciuta, il primo sospetto ed il relativo orientamento clinico-radiologico sono quasi sempre legati ad una triade sintomatologica: dolore, fratture spontanee, versamento pleurico. Tale triade deve orientare all'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le malformazioni vascolari.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Non pertinente	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'esame clinico associato a raccolta di dati anamnestici per un iniziale orientamento diagnostico è sempre accettato favorevolmente dal paziente e dai suoi familiari, ma deve essere realizzato da specialista competente appartenente ad una struttura specifica di riferimento per le malattie rare	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Il paziente affetto da MLC deve essere gestito soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari, comprensive di quelle rare.	
8. Raccomandazione	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Di fronte ad un quadro clinico caratterizzato da dolore, fratture spontanee e versamenti sierosi, si raccomanda l'invio sollecito del paziente ad un Centro di riferimento per le anomalie vascolari 2. Quando ci sono segni e sintomi di un interessamento osseo, diventa necessario lo screening di tutto il corpo. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del pane 2) Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca	

Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.

Nessuna

Giudizio ponderato	
Quesito 16: Quali elementi consentono la diagnosi differenziale dei vari tipi di Malformazioni Linfatiche Complesse (GLA, KLA, GSD, CCLA)?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al quesito numero 16, sono stati analizzate due revisioni narrative	
	Livello di evidenza
<i>Ozeki 2016: overview</i>	4
<i>Ozeki 2019: revisione narrativa</i>	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
I due studi analizzati sono omogenei ed allineati all'esperienza del panel.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti nel senso orientativo concorde	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
No	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Gli studi analizzati forniscono informazioni uniformi che consentono di effettuare la diagnosi differenziale tra le varie forme di MLC nella maggioranza dei casi.	
Considerata la rarità di queste malformazioni e le casistiche numericamente modeste, in termini diagnostici il rischio di bias è da considerare elevato, anche quando il paziente è correttamente inviato ad un Centro di riferimento.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Non pertinente	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	

L'esame clinico associato a raccolta di dati anamnestici per un iniziale orientamento diagnostico è sempre accettato favorevolmente dal paziente e dai suoi familiari, per i quali è occasione per porre domande specifiche e ricevere risposte pertinenti.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
Il paziente affetto da MLC deve essere gestito soltanto nei Centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale che si occupano delle anomalie vascolari, comprensive di quelle rare.	
8. Raccomandazione	
1. La diagnosi di certezza di GLA, KLA e GSD richiede sempre la biopsia.	1. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel
2. Nei casi dubbi relativi alla diagnosi differenziale tra GLA e CCLA, le uniche indagini dirimenti sono la linfo-RM dinamica con contrasto e la linfangiografia intranodale.	2. Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Nessuna	

Giudizio ponderato	
Quesito 17: Quali sono le possibilità di trattamento terapeutico delle MLC?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al quesito numero 17, sono stati analizzati sette articoli scientifici: un trial multicentrico prospettico a braccio singolo (53), due serie di casi (46, 80), una revisione sistematica (82), due revisioni narrative (78, 81), un case report (79)	
	Livello di evidenza
- <i>Tian 2020</i> : serie di 56 casi affetti da Malformazioni Linfatiche sia comuni sia complesse trattati con sirolimus. Viene analizzata la risposta clinica e radiologica alla terapia.	3
- <i>Ozeki 2019</i> : presentazione di protocollo per un trial prospettico multicentrico a braccio singolo (studio avviato, in corso).	Non valutabile
- <i>Ricci 2019</i> : revisione sistematica multicentrica; casistica di 18 pazienti (pediatrici e giovani adulti) trattati con rapamicina orale affetti da GLA e GSD	2-
- <i>McCormick 2016</i> : trattasi di case report relative ad un caso di Central Conducting Lymphatic Anomaly (CCLA) trattato con rapamicina.	3
- <i>Ozeki 2019</i> : overview	4
- <i>Goyal 2016</i> : revisione narrative relativa a 20 casi di KLA	3
- <i>Croteau 2014</i> : revisione narrative relativa a 20 casi di KLA	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Dagli studi analizzati emerge che l'efficacia delle attuali terapie non è stata validata da trials clinici prospettici ed è basata prevalentemente su modeste serie di casi e da revisioni narrative.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	

<p><i>Ad esempio, gli studi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i>
<p>Gli studi analizzati sono sicuramente rilevanti per la popolazione target</p>
<p>4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i></p>
<p>No</p>
<p>Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione</p>
<p>5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i></p>
<p>Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>Gli studi analizzati evidenziano come le Malformazioni Linfatiche Complesse siano gravate da progressività e da complicanze acute, ed abbiano carattere invalidante e talvolta anche prognosi infausta. Non esistono oggi terapie efficaci per queste patologie. Tutte le terapie utilizzate non sono curative, ma palliative, con l'obiettivo di arrestare o quantomeno ritardare la progressione della malattia, ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita.</p>
<p>Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i></p>
<p>Gli effetti collaterali della terapia con rapamicina sono noti e in genere ben gestibili. Non sono invece noti gli effetti a lungo termine, soprattutto nella popolazione pediatrica. Negli studi analizzati vanno segnalati la eterogeneità nella definizione degli esiti della terapia e la scarsa definizione del rischio tossicità, oltre al basso livello della metodologia utilizzata.</p>
<p>6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i></p>
<p>La terapia farmacologica orale con rapamicina trova attualmente indicazione come terapia off label da utilizzare a scopo compassionevole nel caso delle Malformazioni Linfatiche Complesse, che hanno la caratteristica di essere progressive, invalidanti e refrattarie alle terapie convenzionali. Pertanto, pazienti e loro familiari non hanno di fronte altre alternative.</p>
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>
<p>La terapia con rapamicina deve essere proposta e gestita da un'equipe multidisciplinare presso un Centro italiano di riferimento, e non può e non deve essere gestita da un singolo Specialista. Poiché tale terapia non è ancora stata riconosciuta ed autorizzata dall'AIFA, non se ne prevede una possibile applicabilità a breve termine se non con l'utilizzo della forma "off label" e dell'uso cosiddetto "compassionevole".</p>
<p>8. Raccomandazione</p>

La terapia delle Malformazioni Linfatiche Complesse è sempre di tipo multimodale, e può essere realizzata e monitorata solo presso strutture multidisciplinari specifiche, ed impostata su protocolli operativi personalizzati, definiti di volta in volta attraverso discussione congiunta dei singoli casi. Considerati la difficoltà di trattamento ed i modesti risultati della terapia, si raccomanda una stretta collaborazione tra le varie strutture, sia nazionali sia estere	Raccomandazione per la ricerca
<i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i>	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Lo sviluppo di nuove e più mirate terapie farmacologiche dovrebbe costituire il goal standard per le Malformazione Linfatiche Complesse, che hanno tendenza progressiva e sono refrattarie o poco sensibili alle terapie convenzionali. L'obiettivo più ambizioso, ma perseguibile, è rappresentato dalle nuove terapie basate sulla genetica molecolare.	

MALFORMAZIONI LINFATICHE TRONCULARI: LINFEDEMA PRIMARIO

Giudizio ponderato	
Quesito 1. Vi sono segni clinici che distinguono i linfedemi primari dagli altri tipi di edemi?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 1, sono stati analizzati cinque articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
<i>Suami 2018</i> : revisione narrativa (2)	4
<i>Greene 2018</i> : revisione narrativa (3)	4
<i>Jones 2017</i> : revisione narrativa (4)	4
<i>Fotiou 2015</i> : case serie (5)	4
<i>Wassef 2015</i> : Linea Guida – parere di esperti (1)	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Pur essendo tutte pubblicazioni di grado 3-4, concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti nel senso orientativo e concordi	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	

no	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale è di orientare principalmente verso l'anamnesi e la visita clinica: tecniche diagnostiche poco invasive e di buon risultato. Importante è il fatto di escludere la scelta prioritaria di esami invasivi ritenuti invece necessari prima di una decisione terapeutica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni non sono presenti	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Intervento diagnostico è ampiamente praticabile, eventualmente con l'ausilio dei familiari, in età pediatrica.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
In quasi tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
Per la diagnosi clinica di linfedema primario è indicata una approfondita anamnesi di esclusione di ulteriori cause di linfedema, in aggiunta al reperto clinico di edema rizomelico di un distretto (generalmente arto inferiore o superiore), non doloroso alla compressione nei primi stadi, con presenza di fovea alla compressione digitale.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 3-4
La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Anche se la base di evidenza si basa sul parere di esperti (livello di evidenza = 4), il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la difficoltà al confronto fra i casi.	

Giudizio ponderato
Quesito 2. Qual è l'indagine di prima scelta per la diagnosi di linfedema primario?
Parte A: Qualità dell'evidenza
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>

Per rispondere al Quesito 2, sono stati analizzati sei articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
<i>Forte 2019</i> : trattasi di revisione sistematica (6)	2++
<i>O'Donnell 2017</i> : trattasi di revisione narrativa (7)	2++
<i>Kayiran 2017</i> : trattasi di revisione narrativa (8)	2+
<i>Grada 2017</i> : trattasi di revisione narrativa (9)	2+
<i>Jayaraj 2019</i> : trattasi di studio osservazionale (10)	2+
<i>Chung 2018</i> : trattasi di studio osservazionale (11)	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Le pubblicazioni sono comprese tra il grado 2++ e 2+: esse concordano sulla conclusione circa l'efficacia dell'esame ed il favorevole rapporto costo/beneficio, purchè effettuato da personale qualificato perché trattasi di esame operatore-dipendente.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
La indicazione è rilevante per la popolazione. Il vantaggio dell'ecodoppler risiede per la scarsa invasività, il basso costo e la sua ripetibilità.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.	
Non appaiono possibili fonti di bias rilevanti.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale della raccomandazione è quello di orientare verso una tecnica diagnostica di primo livello poco invasiva, di alta affidabilità per sensibilità e specificità nella diagnosi differenziale con altri tipi di edema.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Non sono riportati danni specifici dall'uso dell'ultrasonografia Doppler, e gli outcome specifici sono appropriati.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Intervento ampiamente accettabile perché poco invasivo, ma possono sorgere problematiche di esecuzione in pazienti pediatrici o neuropatici per incapacità di collaborazione del paziente	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'esame è attualmente praticabile nell'intero il contesto nazionale, con valido rapporto costo/efficacia. E' un'indagine operatore-dipendente che richiede un training specifico.	

8. Raccomandazione	
L'Eco-color-doppler non è un esame specifico per lo studio del linfedema primario, ma è indicato come esame di primo livello per la diagnosi differenziale. Va prescritto dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++
La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici. Il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca	
<i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile un confronto con trial multicentrici, seppure di non facile proposizione per la variabilità e la scarsità dei casi clinici.	

Giudizio ponderato	
Quesito 3: Quali sono le indagini più idonee per la conferma diagnostica dei linfedemi primari?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 3, sono stati analizzati sei articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
<i>Forte 2019</i> : trattasi di revisione sistematica (12)	2++
<i>Weiss 2015</i> : trattasi di uno studio di coorte (13)	2+
<i>Kim 2019</i> : trattasi di uno studio di coorte (14)	2+
<i>Toyserkani 2019</i> : trattasi di uno studio di coorte (15)	2+
<i>Campisi 2019</i> : trattasi di uno studio di coorte (16)	2+
<i>Madani 2015</i> : trattasi di uno studio di coorte (17)	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Le pubblicazioni sono comprese tra il grado 2++ e 2+: negli studi analizzati gli esperti concordano nell'esecuzione di una linfoscintigrafia quale esame strumentale idoneo, per sensibilità e specificità, nella identificazione e caratterizzazione della patologia linfatica nei linfedemi primitivi degli arti e dei genitali. La qualità dell'evidenza, valutata tramite la checklist per revisioni sistematiche e studi di coorte, è risultata accettabile	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
L'analisi degli studi evidenzia una chiara rilevanza per la popolazione target, conclusioni coerenti e assenza di potenziali bias	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non valutabile	

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
La linfoscintigrafia risulta un esame poco invasivo, ma a rischio di indurre reazioni allergiche e sconsigliato in età pediatrica, onde evitare la necessità di anestesia o sedazione del bambino.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni sono molto modesti (reazioni allergiche al contrasto)	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Intervento ampiamente accettabile perché poco invasivo (solo una fleboclisi) Problematica del paziente può essere la claustrofobia	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
In quasi tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
La linfoscintigrafia è indicata come esame specifico di primo livello per lo studio del linfedema primario, che va prescritta dal medico specialista competente ed esperto nella diagnosi e nel trattamento del linfedema.	Raccomandazione forte a favore, livello di evidenza 2++
La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli autori citati, per la sua appropriatezza diagnostica, sia dal punto di vista pratico che del rapporto costo/beneficio. Il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a favore in quanto gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile un confronto incrociato con analisi di secondo e terzo livello, seppure di esecuzione non facile per la scarsità della popolazione target.	

Giudizio ponderato	
Quesito 4: Quali altri esami vengono utilizzati per la corretta interpretazione dei linfedemi primari?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 4, sono stati analizzati sei articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
<i>Liu 2014:</i> trattasi di di uno studio di coorte (18)	2+
<i>Hayashi.2015:</i> trattasi di di uno studio di coorte (19)	2+
<i>Yoo.2017:</i> trattasi di di uno studio di coorte (20)	2+

<i>Paolacci 2019: trattasi di una review narrativa (21)</i>	2-
<i>Michellini 2018: trattasi di una review narrativa (22)</i>	2-
<i>Hartiala 2018: trattasi di una review narrativa (23)</i>	2+
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Le pubblicazioni sono di grado 2+ e 2-: gli studi concordano sulla efficacia della linfangio-RM e della Microlinfografia Fluorescintica quali esami di secondo livello, mentre considerano la flebografia e la arteriografia come esami di terzo livello, mentre i test genetici trovano indicazioni nelle forme familiari.	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non appaiono bias, in particolare per studi multipli dello stesso gruppo di autori o studi finanziati dall'industria.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale è di orientare verso tecniche diagnostiche che, seppure maggiormente invasive, vengono ritenute necessarie ai fini di una decisione terapeutica	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I possibili effetti sfavorevoli sono modesti e controllabili, prevalentemente legati a fenomeni di allergia ai mezzi di contrasto.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Trattasi di procedure diagnostiche ampiamente accettabili perché poco invasive, ma non orientate ai pazienti in età pediatrica.	
7. Fattibilità	
<i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i>	
<i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i>	
<i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
In quasi tutto il contesto nazionale, seppure riservato a centri specialistici.	
8. Raccomandazione	
1. Per la stadiazione strumentale dei linfedemi primari sono anche indicate metodiche di imaging (Linfangio-RM, Microlinfografia Fluorescintica al Verde Indocianina, Linfografia diretta o convenzionale) che prevedono una richiesta specialistica e la cui specificità è legata ad una	1. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2-
	2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+

corretta tecnica di indagine ed all'esperienza degli operatori. 2. L'uso dei Test Genetici è indicato nelle forme sindromiche e familiari e per implementazione della ricerca	
La raccomandazione rappresenta l'orientamento emerso dagli studi analizzati, anche dal punto di vista pratico che in base al rapporto costo/beneficio. il panel concorda nel formulare una raccomandazione forte a debole in quanto gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile un confronto randomizzato, seppure di esecuzione non facile per la ancora incerta standardizzazione delle metodiche diagnostiche e per la difficoltà al confronto fra i casi.	

Giudizio ponderato	
Quesito 5: Quali sono i trattamenti da includere nella terapia conservativa per linfedema primario?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 5, sono stati analizzati dieci articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
<i>Schaverien 2018: trattasi di una review narrativa (24)</i>	2++
<i>Suehiro 2016: parere di esperti (25)</i>	2++
<i>Tran 2017: trattasi di una review narrativa (26)</i>	2++
<i>Forte 2019: trattasi di una review sistematica (27)</i>	2++
<i>Rockson 2018: trattasi di una review narrativa (28)</i>	2++
<i>Forte 2019: trattasi di una review sistematica (29)</i>	2++
<i>Yamakawa 2018: consensus internazionale di esperti (30)</i>	4
<i>Schaverien 2018: trattasi di una review narrativa (31)</i>	2++
<i>Kayiran 2017: trattasi di una review narrativa (32)</i>	2++
<i>Forte 2019: trattasi di una review (33)</i>	2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Pur essendo prevalentemente studi di grado 2++, concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi analizzati sono rilevanti per la popolazione target e non utilizzano risultati surrogati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Pur essendo presenti studi condotti da parte dello stesso gruppo di ricerca, non si ravvisano elementi di bias.	

Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I trattamenti conservativi descritti possiedono un valido impatto clinico per i pazienti con linfedema primario ed il loro beneficio presenta un avalido rapporto cost/beneficio con efficace capacità di ottenimento degli outcome di riduzione dell'edema e del recupero funzionale del paziente.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Non sono descritti danni specifici derivanti dalla terapia fisica e dalla compressione effettuata per il trattamento del linfedema primario, mentre la terapia farmacologica è indicata per periodi limitati e per complicazioni insorgenti negli stadi avanzati.	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
Gli interventi conservativi sono ampiamente accettati dai pazienti, anche se risultano esservi controindicazioni in caso di comorbidità, quali stati di scompenso cardiaco.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
L'intervento è attuabile nell'intero contesto nazionale, sebbene alcune limitazioni possono nascere dalla ridotta diffusione di strutture riabilitative specificamente dedicate.	
8. Raccomandazione	
1. La terapia fisica combinata multimodale è indicata come terapia di prima scelta nel trattamento dei linfedemi primari degli arti, essendo priva di effetti collaterali. 2. La compressione pneumatica risulta indicata nelle forme di linfedema di grado lieve (stadio I) e risulta efficace solo se inserita all'interno della CDP (Combined Decongestive Physiotherapy). Essa risulta di scarsa efficacia se applicata come terapia isolata. 3. La terapia farmacologica rappresenta un presidio ancillare nel trattamento dei linfedemi, da prescrivere per periodi limitati, sotto osservazione medica.	1. Raccomandazione di buona pratica clinica, basata sull'esperienza del panel 2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++ 3. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza: 1+
Sulla base dei livelli di evidenza analizzati, il panel concorda nel formulare una raccomandazione debole a favore, dal momento che gli effetti desiderati dalla terapia conservativa superano probabilmente gli effetti indesiderati, legati alla temporanea durata degli effetti terapeutici.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la difficoltà al confronto fra i casi.	

Giudizio ponderato
Quesito 6: Quali sono le indicazioni ai trattamenti chirurgici per linfedema primario?

Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 6, sono stati analizzati undici articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
<i>Forte 2019: trattasi di revisione sistematica (33)</i>	2++
<i>Carl 2017: trattasi di revisione sistematica (34)</i>	2++
<i>Ciudad 2019: trattasi di revisione sistematica (35)</i>	2++
<i>Schaverien 2019: trattasi di revisione narrativa (36)</i>	2++
<i>Gallagher 2018: trattasi di revisione narrativa (37)</i>	2++
<i>Forte 2019: trattasi di revisione sistematica (38)</i>	2++
<i>Stewart 2016: trattasi di studio di coorte (39)</i>	2++
<i>Boyages 2015: trattasi di studio di coorte (40)</i>	2++
<i>Chang 2016: trattasi di studio di coorte (41)</i>	2++
<i>Campisi 2016: trattasi di studio di coorte (42)</i>	2++
<i>Campisi 2017: trattasi di studio di coorte (43)</i>	2++
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Gli studi selezionati identificano il grado 2++: esse concordano sulla conclusione circa l'efficacia dei trattamenti chirurgici in casi selezionati ed il favorevole rapporto costo/beneficio, purchè effettuati in Centri altamente specializzati:	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Gli studi selezionati comprendono la popolazione target e utilizzano un confronto diretto dei risultati.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Non appaiono possibili fonti di bias rilevanti.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Il beneficio principale è di orientare verso tecniche chirurgiche i cui risultati immediati risultano positivi, con indicazioni precise, a rischio medio-basso, controindicazioni e vantaggioso rapporto rischio/beneficio	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I rischi di danno dei trattamenti chirurgici sono moderati, prevalentemente legate a rischi infettivi e di deiscenze delle ferite chirurgiche.	
6. Impatto sui pazienti	
<i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i>	
<i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i>	
<i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	

Per quanto riguarda l'impatto dei trattamenti chirurgici sui pazienti e familiari Intervento ampiamente accettabile perché orientati al miglioramento della qualità della vita dei pazienti.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello? Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine? Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
I trattamenti chirurgici previsti sono indicati in Centri specialistici, non ancora presenti nell'intero contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
1. Le procedure chirurgiche resettive non hanno finora ricevuto conferma di risultati efficaci nel tempo e non sono prive di complicazioni, potendo essere indicate selettivamente in centri specializzati. 2. Le procedure di liposuzione possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari, soprattutto, ai primi stadi. 3. Le procedure di derivazione microchirurgica necessitano di indicazioni selettive e possono dare risultati positivi a breve, medio e lungo termine nei linfedemi primari. Vanno proposte selettivamente in centri specializzati e nel contesto di trattamenti integrati.	1. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++ 2. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2++ 3. Raccomandazione debole a favore, livello di evidenza 2+
In base agli studi analizzati, il panel concorda nel formulare una raccomandazione debole a favore, dal momento che gli effetti desiderati dalla terapia chirurgica superano probabilmente gli effetti indesiderati, legati alla possibilità di recidive del quadro clinico.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile la possibilità di studi multicentrici, ma di esecuzione non facile per la difficile omogeneità dei casi clinici.	

Giudizio ponderato	
Quesito 7: Quali sono i mezzi più efficaci per il mantenimento dei risultati ottenuti dalle terapie conservative e/o chirurgiche per linfedema primario?	
Parte A: Qualità dell'evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi? <i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
Per rispondere al Quesito 7, sono stati analizzati 4 articoli pertinenti, che nel loro complesso espongono in modo esauriente e didattico le caratteristiche cliniche salienti dei linfedemi primari:	Livello di evidenza
<i>Rabe 2018</i> : trattasi di parere di esperti (44)	4
<i>Borman 2018</i> : trattasi di parere di esperti che illustra dettagliatamente l'argomento nell'ambito di una review generale (45)	3
<i>Campisi 2015</i> : trattasi di parere di esperti (46)	3
<i>Campisi 2015</i> : trattasi di parere di esperti (47)	3
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni? <i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
Pur essendo tutti gli studi analizzati valutabili per evidenza quali Punti di Buona Pratica Clinica (GPP), essi concordano sulla conclusione. In complesso, riflettono tutti le preferenze degli esperti	

3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target? <i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
Sono rilevanti nel senso orientativo di concordanza per la popolazione target.	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione? <i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
Pur essendo presi in analisi due studi dello stesso gruppo di Autori (Campisi), non vi sono preoccupazioni di conflitti o bias circa i livelli di evidenza.	
Parte B: Dall'evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni <i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto? <i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
L'impatto clinico della terapia elasto-compressiva, quale intervento proposto, viene giudicato dagli esperti indispensabile ai fini del mantenimento dei risultati della terapia dei linfedemi nel lungo periodo.	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto? <i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
I danni sono molto modesti (reazioni allergiche al contrasto)	
6. Impatto sui pazienti <i>Rispetto al controllo, l'intervento è accettabile per pazienti e familiari?</i> <i>Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso).</i> <i>Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</i>	
L'intervento elasto-compressivo rappresenta un intervento accettabile da parte della popolazione target. Alcune problematiche per il paziente possono derivare dalle capacità e dal tempo necessari per indossare tali presidi, dal costo dei presidi specifici e dalla intolleranza psicologiche che possono derivare dalla popolazione pediatrica, o dalle pazienti adolescenti di sesso femminile.	
7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i>	
La fattibilità della elasto-compressione è estesa a tutto il contesto nazionale.	
8. Raccomandazione	
L'uso di tutori elastici agli arti nel corso delle attività quotidiane risulta importante per il mantenimento dei risultati della terapia dei linfedemi nel lungo periodo.	Raccomandazione di Buona Pratica Clinica, basata sull'esperienza del panel
La raccomandazione rappresenta l'orientamento di tutti gli esperti del campo, anche dal punto di vista pratico che di costi/benefici.	
9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i>	
Utile un confronto randomizzato, ma di esecuzione difficile per la variabilità al confronto fra i casi.	

Appendice 4

REVISIONE ESTERNA

Nome Revisori esterni	Commenti dei revisori	Risposte ai commenti da parte del Presidente SISAV
Prof. Marzia Lugli e Prof. Oscar Maletti	<p>Le Linee Guida per le Anomalie Vascolari sono state redatte da autorevoli esperti del campo sotto il patrocinio di ben otto Associazioni Scientifiche e tre Associazioni di pazienti, che hanno condiviso il percorso di produzione ed il documento finale.</p> <p>L'analisi dell'argomento è una delle più dettagliate ed esaustive riscontrabili in Letteratura mondiale. Moderna, pratica, basata su elementi accuratamente validati, la suddivisione dei capitoli è tale per cui l'utente finale si orienta rapidamente nella ricerca ed inquadramento di una specifica situazione patologica.</p> <p>Queste Linee Guida rappresentano inoltre un trattato completo e di facile lettura, che deve senza dubbio far parte del bagaglio culturale di ogni medico attivo in campo vascolare e dovrebbe integrare l'insegnamento universitario e specialistico del settore.</p> <p>La bibliografia è completa e di estrema utilità per ogni Autore che desideri pubblicare sull'argomento o semplicemente approfondire la propria conoscenza.</p> <p>Di estrema utilità per la loro chiarezza e per la risposta esauriente sono i quesiti posti, strutturati secondo la metodologia SIGN-versione GRADE, così come precise ed inequivocabili le raccomandazioni enunciate.</p> <p>Il documento merita certamente la traduzione in lingua inglese e la diffusione internazionale.</p> <p>Un particolare plauso va ai due coordinatori generali, Francesco Stillo e Raul Mattassi per l'oneroso e sapiente lavoro di regia.</p> <p>Alcune proposte di modifica/integrazione sono state inserite direttamente nel testo in modalità revisione.</p>	<p>Il Prof. Francesco Stillo, per conto di tutti gli Autori e Co-Autori, desidera ringraziare i revisori esterni per i più che positivi commenti ricevuti. Le proposte di modifica/integrazione sono state recepite ed integrate nel testo.</p>

Appendice 5

AGREE REPORTING CHECKLIST

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.)	Introduzione, pag. 9-12
	Target (es. paziente, popolazione, società)	Introduzione, pag. 9-12
	Benefici o risultati attesi	Introduzione, pag. 9-12
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	Popolazione target	Quesiti descritti nei singoli Capitoli, pag. 20-316 e nei Giudizi Ponderati, pag. 371-522.
	Interventi o esposizioni	
	Confronti (se appropriati)	
	Outcome	
	Setting o contesto assistenziale	
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	Popolazione target, genere ed età	Popolazione descritta nei singoli Capitoli, pag. 20-316
	Condizioni cliniche (se rilevanti)	
	Severità/stadio della malattia (se rilevante)	
	Comorbidità (se rilevanti)	
	Popolazioni escluse (se rilevanti)	
Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	Nome e cognome	- Pag. 2-6
	Professione (es. medico, ostetrico, economista)	- Metodologia, pag. 13.
	Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	
	Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	
	Area geografica (es. Seattle, WA)	
	Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	- Introduzione, pag. 9-12; - Metodologia, pag. 13, 16; - Capitolo MVC: paragrafo SSW, pag. 198 e seguenti; - paragrafo HHT, pag. 211 e seguenti;
	Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group).	- Giudizi Ponderati - punto 6, pag. 371-522.
	Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	
	Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo	

	della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	
6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	Introduzione, pag. 9-12
	Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	Introduzione, pag. 9-12
Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	Pag. 14
	Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	Pag. 14
	Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.)	Appendice 1
	Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Appendice 1
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i>	Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	- Metodologia, pag. 14; - Quesiti PICO descritti nei Giudizi Ponderati, pag. 371-522
	Disegno di studio	
	Interventi (o esposizioni)	
	Confronti (se rilevante)	
	Outcome	
	Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	Contesto assistenziale (se rilevante)	
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	Disegno degli studi inclusi	- Metodologia, pag. 14-15; - Appendice 2; - Giudizi Ponderati, pag. 371-522.
	Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	
	Rilevanza degli outcome primari e secondari	
	Consistenza dei risultati tra i diversi studi	
	Direzione dei risultati tra i diversi studi	
	Entità dei benefici rispetto ai rischi	
	Applicabilità al contesto assistenziale reale	
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi</i>	Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.)	- Metodologia, pag. 15-16; - Giudizi Ponderati, pag. 371-522.
	Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi)	

<i>utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	modificato, risultati delle procedure di voto, etc.)	
	Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	Giudizi Ponderati – Punti 5 e 8, pag. 371-522.
	Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	
	Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	
	Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	
12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	- Metodologia, pag. 15-16; - Singoli Capitoli, paragrafi “INTERPRETAZIONE DELLE PROVE”, pag. 20-316; - Giudizi Ponderati, pag. 371-522.
	Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	
	Legame esplicito tra le raccomandazioni e la tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.)	- Metodologia, pag. 16-17; - Appendice 4
	Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	
	Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.)	Pag. 5
	Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	- Metodologia, pag. 16-17; - Appendice 4
	Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o	

	meno, per formulare le raccomandazioni finali)	
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	Metodologia, pag. 17
	Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	
	Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	
Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	Raccomandazione	- Raccomandazioni descritte nei singoli Capitoli, pag. 20-316; - Giudizi Ponderati – Punto 8, pag. 371-522.
	Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)	
	Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.)	
	Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	
	Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	Descrizione delle varie opzioni	- Raccomandazioni descritte nei singoli Capitoli, pag. 20-316; - Giudizi Ponderati – Punto 8, pag. 371-522.
	Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi	- Raccomandazioni descritte nei singoli Capitoli, pag. 20-316; - Giudizi Ponderati – Punto 8, pag. 371-522.
	Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	
Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	- Metodologia, pag. 16-17; - Giudizi Ponderati – Punto 7, pag. 371-522. - Appendice 4 (Revisione Esterna)
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	
	Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni	

	raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	
	Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	- Metodologia, pag. 16-17; - Appendice 4 (Revisione Esterna)
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)	La presente LG non ha un focus specifico sulle implicazioni sulle risorse. Tuttavia, alcune considerazioni sulle risorse sono presenti: - nei singoli Capitoli, pag. 20-316; - nei Giudizi Ponderati – Punto 7, pag. 371-522.
	Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.)	
	Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	
	Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	Metodologia, pag. 17.
	Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	
	Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	
	Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	
Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #

22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	Metodologia, pag. 13-14
	Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	Tipologie di conflitti di interessi considerate	- Metodologia, pag. 13-14. - Le dichiarazioni dei conflitti d'interesse sono consultabili al seguente link: http://sisav.eu/conflitti-dinteresse/
	Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	
	Descrizione dei conflitti di interesse	
	Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	

Appendice 6

Si dichiara che tutte le raccomandazioni cliniche per farmaci, servizi sanitari e modelli assistenziali o organizzativi, e dispositivi medici contenuti nella LG tengono in debito conto le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, inclusi i Livelli Essenziali di Assistenza e, laddove pertinenti, le norme e disposizioni di pubbliche istituzioni ed enti con finalità sanitarie (INAIL).

Si dichiara, inoltre, l'impegno a non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).

I Coordinatori Generali delle Linee Guida:

Francesco Stillo

Presidente SISAV

Raul Mattassi

Presidente Comitato Scientifico