

Presentazione

Il sette luglio 2013, nella sezione news del nostro sito (www.angiodisplasie.org), davamo notizia che si era concluso l'elaborazione di un protocollo per la diagnosi delle Malformazioni Vascolari Congenite.

Il protocollo è il risultato di una felice e proficua collaborazione con SIDV: Società Italiana di Diagnostica Vascolare.

Il protocollo è stato presentato alla comunità scientifica, in un convegno sulle MVC tenutosi a Roma il 30 settembre 2013.

L'iter per la divulgazione e la fruizione del protocollo, ne prevedeva la diffusione, all'interno della comunità scientifica, nazionale e internazionale, per la sua validazione attraverso la raccolta di commenti e/o osservazioni per renderlo il più corretto, aggiornato e condiviso dal mondo medico/scientifico.

Questo iter è terminato ed il protocollo può quindi essere distribuito e fruito soprattutto dai "medici che operano sul campo".

Il protocollo è costituito da un testo in inglese, che è disponibile a richiesta, scrivendo alla mail del sito di ILA, o richiedendolo a SIDV accedendo al sito <http://www.sidv.net/> o scrivendo alla mail "paoloalia@libero.it"

Qui di seguito riportiamo la traduzione in italiano della parte più immediatamente utilizzabile del protocollo direttamente scaricabile da sito ILA.

E' in corso la produzione di un supporto elettronico per una diffusione massiva a tutti gli interessati: specialisti, medici di base, pediatri, ecc.

ILA è veramente felice di questo risultato, che offre un contributo importante al problema, fondamentale e ancora aperto di una diagnosi tempestiva e corretta delle MVC.

Ringrazia tutti coloro che hanno partecipato alla stesura del protocollo e in particolare SIDV, e per essa, il Presidente pro tempore, prof. P.L. Antignani.

Paolo Alia – Presidente ILA

21 gennaio 2015

Linee guida diagnostiche sulle anomalie vascolari: malformazioni vascolari ed emangiomi

Documento di Consenso condiviso

Società Italiana di Diagnostica Vascolare - International Union of Angiology

Lee BB, Antignani PL, Baraldini V, Baumgartner I, Berlien P, Blei F, Carrafiello GP, Grantzow R, Ianniello A, Laredo J, Loose D, Lopez Gutierrez JC, Markovic J, Mattassi R, Parsi K, Rabe E, Roztocil K, Shortell C, Vaghi M

Si riporta tradotta in italiano la sintesi del documento di consenso pubblicato su International Angiology (Int Angiol 2014 May 22 epub ahead of print)

COMITATO EDITORIALE

Coordinatori:

Byung-Boong (B.B.) Lee, MD, PhD, FACS

Professore di chirurgia, Direttore del Centro malformazioni venose, linfatiche e vascolari, Divisione di chirurgia vascolare, Dipartimento di chirurgia
Scuola di Medicina della Georgetown University, Washington DC, USA

Indirizzo: Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, George Washington University Medical Center, 22nd and I Street, NW, 6th Floor, Washington, DC 20037, USA

Pier Luigi Antignani, MD, PhD

Professore di Angiologia

Direttore del Centro Vascolare, Clinica Nuova Villa Claudia, Roma, Italia

Membri della Faculty:

Vittoria Baraldini, MD

Centro Malformazioni Vascolari, Reparto di Chirurgia Pediatrica

Ospedale dei Bambini "V.Buzzi" - ICP, Milano, Italia

Iris Baumgartner, MD

Professore e Direttore dello Swiss Cardiovascular Center, Divisione di angiologia

Inselspital, Ospedale universitario di Berna, Svizzera

Peter Berlien, MD

Professore, Medicina Laser e Chirurgia

Direttore del Dipartimento di Medicina Laser

Evangelische Elisabeth Klinik, Berlino, Germania

Francine Blei, MD

Direttore medico

Vascular Birthmark Institute, New York

Mt. Sinai Roosevelt Hospital, New York, New York, USA

Gianpaolo Carrafiello, MD

Professore associato di radiologia, Direttore del centro ricerche di radiologia interventistica

Responsabile dell'unità di radiologia interventistica

Università dell'Insubria, Varese, Italia

Rainer Grantzow, MD

Professore di chirurgia pediatrica

Kinderchirurgische Klinik der Ludwig-Maximilians Universität, Monaco, Germania

Andrea Ianniello, MD

Radiologo, Dipartimento di radiologia

Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese, Milano, Italia

James Laredo, MD, PhD, FACS

Professore associato di chirurgia, divisione di chirurgia vascolare, Dipartimento di chirurgia

Scuola di medicina della George Washington University, Washington DC, USA

Dirk A. Loose, MD

Professore e Direttore del Dipartimento di angiologia e chirurgia vascolare

Centro europeo per la diagnosi e il trattamento delle malformazioni vascolari

Die Facharztklinik Hamburg, Martinistr 78, Amburgo, Germania

Juan Carlos Lopez Gutierrez, MD

Direttore del Centro anomalie vascolari, Dipartimento di chirurgia

Hospital Infantil La Paz, Madrid, Spagna

Jovan Markovic, MD

Fellow di Chirurgia vascolare, Dipartimento di chirurgia, Divisione di chirurgia vascolare
Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Raul Mattassi, MD

Professore di chirurgia vascolare e Direttore del Centro malformazioni vascolari “Stefan Belov”,
Istituto Clinico Humanitas “Mater Domini”, Castellanza, Varese, Italia

Kurosh Parsi, MBBS, MSc(Med), PhD, FACD, FACP

Professore e Direttore del Dipartimento di dermatologia, St. Vincent’s Hospital, Sydney, Australia
Direttore del Programma di ricerca in dermatologia, flebologia e meccanica dei fluidi del St.
Vincent’s Centre for Applied Medical Research, University of New South Wales, Sydney, Australia

Eberhard Rabe, MD

Professore di dermatologia, flebologia e angiologia dermatologica, Dipartimento di dermatologia,
Università di Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn, Germania

Karel Roztocil, MD, PhD

Angiologo, Istituto di medicina clinica e sperimentale, Praga, Repubblica Ceca

Cynthia Shortell, MD

Professore e Direttore della Divisione di chirurgia vascolare
Direttore del programma di specializzazione in chirurgia vascolare, Dipartimento di chirurgia
Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Massimo Vaghi, MD

Chirurgo vascolare, Dipartimento di chirurgia vascolare
Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese, Italia

Riassunto

L'approccio diagnostico alle anomalie vascolari deve prevedere la distinzione tra tumori vascolari (ad esempio gli emangiomi) e malformazioni vascolari congenite (CVM). Questa fase si basa principalmente sull'anamnesi e sull'esame obiettivo piuttosto che sulla valutazione strumentale. Nei bambini l'ecoDoppler e l'esame istologico possono rivelarsi utili al fine di distinguere tra tumori ipervascolarizzati e CVM.

Per permettere la valutazione del decorso della patologia e/o ai fini di una valutazione dei risultati delle misure terapeutiche adottate è necessario raccogliere dati relativi a misure oggettive, quali dimensione o volume del flusso. È inoltre necessario definire le caratteristiche anatomiche, patologiche ed emodinamiche, come pure gli effetti secondari sui tessuti circostanti e le manifestazioni sistemiche. Gli strumenti diagnostici essenziali sono l'ecoDoppler cui fa seguito la valutazione con RMN o TAC.

La definizione dell'anomalia vascolare dovrebbe seguire la classificazione di Amburgo e deve permettere di differenziare tra tumori vascolari e malformazioni vascolari, come pure tra CVM ad alto flusso e a basso flusso. È consigliabile svolgere le indagini diagnostiche presso centri in cui sia possibile avviare il conseguente intervento terapeutico.

Parole chiave: anomalie vascolari, tumori vascolari, malformazioni vascolari, classificazione di Amburgo, classificazione ISSVA, lesioni troncolari ed extratroncolari, emangiomi dell'infanzia, malformazioni artero-venose, malformazioni venose, malformazioni linfatiche, ecoDoppler, RMN, angiografia, test genetici

Introduzione

Le anomalie vascolari quali le malformazioni vascolari e gli emangiomi costituiscono a tutt'oggi veri e propri enigmi della medicina moderna. A causa dei limiti della conoscenza in questo ambito, il ricorso ad un approccio diagnostico adeguato alle anomalie vascolari costituisce una difficile sfida per molti medici. Inoltre il conseguimento di una precisa diagnosi di anomalia vascolare costituisce un compito complesso che richiede una conoscenza approfondita dell'embriologia e della fisiopatologia, come pure un'adeguata capacità di valutazione delle caratteristiche cliniche, emodinamiche e morfologiche.

Con un'iniziativa congiunta, la International Union of Angiology (IUA) e la Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV) hanno istituito un panel di esperti sotto l'egida dell'International Union of Phlebology (IUP) allo scopo di formulare linee guida per medici e tecnici/ecografisti vascolari sulla valutazione delle anomalie vascolari. Queste linee guida si propongono di costituire raccomandazioni per la diagnosi delle anomalie vascolari sulla base delle migliori prove scientifiche attualmente disponibili. Nei casi in cui le prove scientifiche sono carenti o deboli, è stato raggiunto un consenso basato sulle opinioni degli esperti del Panel a sostegno delle raccomandazioni.

Le linee guida del presente documento sono di vasta portata e includono concetti dimostrati, raccomandazioni formulate da esperti ed elementi innovativi. Nel corso dell'ultimo decennio sono stati compiuti progressi significativi nelle tecniche diagnostiche e nelle tecnologie minimamente invasive in questo campo così difficile e impegnativo. Gli studi sulle tecniche di immagine e le tecnologie relative a scansioni con radionuclidi, ecoDoppler, tomografia computerizzata e risonanza magnetica hanno permesso notevoli passi avanti.

Le raccomandazioni del presente documento sono classificate sulla base delle prove scientifiche disponibili.

L'auspicio sincero del Panel è che queste linee guida generali, basate sulle prove scientifiche, possano rivelarsi utili per lo scopo per il quale sono state redatte: aiutare i clinici nella diagnosi delle anomalie vascolari. Il Panel è ben consapevole del fatto che alcune linee guida possono rivelarsi di difficile applicazione pratica in quelle parti del mondo con accesso limitato alle tecnologie più avanzate o ai più elevati livelli di specializzazione. Il Panel ha tenuto conto dei principali progressi compiuti in questo settore al fine di formulare linee guida che rappresentino lo stato dell'arte e che siano in linea con le migliori pratiche, basandosi sulle prove scientifiche disponibili al 2014.

Definizioni e classificazione

La lunga storia dei tentativi di diagnosticare e classificare le anomalie vascolari è partita con l'utilizzo indiscriminato di eponimi e termini descrittivi, quali ad esempio "macchia di vino Porto", "emangioma a ciliegia", "emangioma a fragola" e altri.

Con la rapida proliferazione di eponimi e termini descrittivi è emersa in tutta la sua evidenza la necessità di sviluppare un adeguato sistema di classificazione delle anomalie vascolari. Sono così state introdotte nel corso degli ultimi trent'anni due ampie classificazioni. Il primo tentativo ha segnato una vera e propria pietra miliare, con l'introduzione di un sistema che si è posto l'obiettivo di classificare le anomalie vascolari distinguendo tra tumori vascolari e malformazioni vascolari. Questa classificazione è stata introdotta da John Mulliken et al. nel 1982 e ha costituito la base della successiva classificazione ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies – Società internazionale per lo studio delle anomalie vascolari).

La seconda pietra miliare è stata la classificazione di Amburgo del 1988, proposta dal dottor Stefan Belov, il quale classificò le malformazioni vascolari in base alla morfologia delle lesioni e dei vasi coinvolti. Questa classificazione fu presto modificata in modo da includere i dati dell'embriologia di più recente scoperta.

Nella classificazione di Amburgo le malformazioni vascolari venivano ulteriormente distinte tra forme "extratronicolari" e "tronicolari" a seconda dello stadio embriologico in cui si manifestava la patologia. Il termine "extratronicolare" fu inizialmente reintrodotta in sostituzione del termine improprio quanto popolare di "angioma". L'utilizzo del termine "angioma" con riferimento alle malformazioni vascolari aveva creato notevole confusione, poiché implicava una patologia neoplastica e si prestava ad essere confuso con "emangioma", un vero e proprio tumore vascolare di natura completamente differente.

Dal punto di vista clinico, le lesioni extratronicolari sono masse di vasi anomali di dimensioni piccole o medie che infiltrano diversi tessuti. Tali lesioni sono il risultato di un difetto di sviluppo nel corso dei primi stadi della embriogenesi, nelle quali la struttura vascolare è ancora nello stato di rete plessiforme primordiale. Al contrario, le lesioni tronicolari si originano nei tronchi vascolari fetali e si sviluppano nelle fasi successive della formazione del tronco vascolare. Dal punto di vista clinico le malformazioni tronicolari si presentano come difetti di vasi già completamente formati e spesso già con una denominazione definita (Tabella 1). Le lesioni tronicolari rappresentano principalmente disturbi emodinamici, mentre le lesioni extratronicolari costituiscono soprattutto patologie organiche con forte tendenza al progredire o alla recidiva in ragione delle caratteristiche embriologiche uniche dovute alle cellule mesenchimali/angioblastiche.

Tabella 1. Classificazione di Amburgo modificata delle Malformazioni Vascolari Congenite (CVM)

Classificazione principale basata sulla componente predominante della malformazione vascolare:

- ◆ Malformazione arteriosa
- ◆ Malformazione venosa
- ◆ Malformazione artero-venosa
- ◆ Malformazione linfatica
- ◆ Malformazione capillare/microvascolare
- ◆ Malformazione vascolare combinata

* La classificazione originale si basava sul consenso sulle CVM raggiunto nel corso del workshop internazionale tenutosi ad Amburgo, Germania, nel 1988 come successivamente modificato sulla base della lesione predominante.

Sottoclassificazione basata sullo stadio embriologico del difetto:

— Forme extratronicolari

- ◆ Infiltranti, diffuse
- ◆ Limitate, localizzate

— Forme troncolari

- ◆ Ostruzione o stenosi
 - ◆ Aplasia, Ipoplasia, Iperplasia
 - ◆ Stenosi, Membrana, “spur” congeniti
- ◆ Dilatazione
 - ◆ Localizzata (aneurisma)
 - ◆ Diffusa (ectasia)

* Rappresenta l'interruzione dello sviluppo nelle diverse fasi della vita embrionale: stadio precoce - forma extratronicolare; stadio successivo - forma troncolare

* Entrambe le forme possono coesistere, possono combinarsi con altre malformazioni varie (ad esempio malformazioni capillari, arteriose, shunt artero-venoso, malformazioni venose, emolinfatiche e/o linfatiche e/o possono coesistere con l'emangioma).

Questa classificazione è stata in parte adottata dall'ISSVA nel 1996 a Roma mantenendo i sottogruppi in base al vaso coinvolto. Nel sistema di classificazione delle anomalie vascolari dell'ISSVA gli emangiomi vengono considerati separatamente rispetto alle malformazioni vascolari quali veri e propri tumori vascolari, spesso di natura benigna, oltre all'ulteriore differenziazione tra malformazioni ad alto flusso e a basso flusso basata sulle caratteristiche del flusso emodinamico. In questa classificazione sono state mantenute alcune delle sindromi eponimiche (Tabella 2).

Il frequente ricorso ad eponimi in questo ambito appare assai controverso. Senza dubbio l'utilizzo di termini descrittivi può risultare fuorviante e non particolarmente utile nel comunicare la corretta natura anatomopatologica delle anomalie vascolari. Tuttavia determinati eponimi possono risultare utili nel caso di complicanze non vascolari di determinate patologie, ad esempio le crisi epilettiche nella sindrome di Sturge-Weber e i tumori renali nelle sindromi di Von Hippel-Lindau e di Maffucci²³⁻²⁵.

Tabella 2. Classificazione ISSVA delle CVM e dei tumori vascolari

MALFORMAZIONI VASCOLARI:

- Lesioni ad alto flusso
 - Malformazioni arteriose (AM)
 - Malformazioni artero-venose (AVM)
 - Fistole artero-venose (AVF)
- Lesioni a basso flusso:
 - Malformazioni capillari (CM: macchia di vino Porto, teleangectasia, angiocheratoma)
 - Malformazioni venose (VM)
 - Malformazioni linfatiche (LM)
- Malformazioni vascolari combinate (CVM, CLM, CLVM, CAVM, CLAVM)

TUMORI VASCOLARI:

- Emangioma infantile
- Emangioma congenito
- Altro

Il futuro della conoscenza in questo settore si baserà sui nuovi dati della genetica e della proteomica. Difetti genetici sono stati identificati in teleangectasia emorragica ereditaria (HHT), malformazioni glomovenose (GVM), malformazioni cavernose cerebrali, alcuni linfedemi primitivi, alcune malformazioni venose cutanee e mucosali (VM), malformazioni capillari (CM), malformazioni artero-venose (AVM), come pure nelle sindromi correlate con il PTEN (omologo della fosfatasi e della tensina).

Sulla base delle precedenti pubblicazioni di consenso della IUA sulle malformazioni artero-venose e della IUP sulle malformazioni venose, il Panel ha deciso di adottare la Classificazione di Amburgo modificata quale base per l'analisi diagnostica delle anomalie vascolari, in particolare in ragione delle basi anatomiche ed embriologiche della classificazione, oltreché a causa della ferma convinzione che la differenziazione delle malformazioni tra troncolari ed extratroncolari costituisca un utile strumento pratico per la diagnosi e la gestione di queste patologie.

Recentemente l'ISSVA ha approvato una classificazione aggiornata che include nuove informazioni su genetica e istologia, nuove diagnosi e sindromi, oltre a tener conto della differenza tra forme troncolari e non troncolari. La nuova classificazione ISSVA sarà disponibile sul sito ISSVA all'indirizzo <http://www.issva.org>.

Valutazione clinica

I pazienti con anomalie vascolari di norma si rivolgono al medico a causa del dolore, della deformazione e/o del deficit funzionale. La valutazione può rivelarsi necessaria in pazienti di qualsivoglia età e per questa ragione il medico vascolare deve essere in grado di trattare gruppi di pazienti differenti, dal paziente pediatrico fino al neonato. L'età viene considerata un fattore determinante nella valutazione clinica delle anomalie vascolari, dato che il feto, il neonato, il bambino e l'adulto possono presentare sintomi e segni differenti strettamente correlati con la rispettiva età.

L'algoritmo diagnostico utilizzato nella valutazione delle anomalie vascolari dovrebbe basarsi su una valutazione clinica accurata che deve prevedere un'anamnesi dettagliata e un esame obiettivo approfondito. L'aspetto più importante dell'anamnesi riguarda l'eventuale presenza della lesione

alla nascita (malformazioni vascolari) e la velocità di crescita (proporzionata o meno alla crescita del bambino). Un'eccezione a quanto sopra è rappresentata dai due sottotipi di emangiomi rispettivamente denominati RICH (rapidly involuting congenital hemangioma – emangioma congenito a rapida involuzione) e NICH (non-involuting congenital hemangioma – emangioma congenito non involutivo), i quali proliferano entrambi in utero. Gli emangiomi RICH possono essere ad elevata vascolarizzazione, talvolta causa di stati di alta gittata pre- e perinatale e/o di trombocitopenia transitoria postnatale che si risolve senza intervento medico.

L'esame obiettivo deve prevedere una valutazione approfondita (ispezione, palpazione, auscultazione) della lesione (o delle lesioni), oltre all'esame dei sistemi arterioso, venoso e linfatico. L'esame deve inoltre prevedere la valutazione della pressione sanguigna e dei polsi periferici del lato coinvolto, oltre che dell'arto controlaterale, prendendo nota delle dilatazioni visibili dei vasi e delle varici, delle tromboflebiti, della temperatura cutanea, della presenza di edemi o alterazioni cutanee, ivi comprese pigmentazione, indurimento o ulcerazioni, come pure di qualsivoglia altro cambiamento attribuibile all'insufficienza venosa cronica (CVI).

L'esame obiettivo dell'arto coinvolto deve prevedere la valutazione della dimensione dell'arto, del volume, della simmetria e della compresenza di ipertrofia o atrofia dei tessuti molli o ossea. La progressione clinica deve essere documentata attraverso immagini seriali.

Differenza tra emangiomi e malformazioni vascolari congenite

La possibilità di differenziare tra emangiomi e malformazioni vascolari congenite (CVM) riveste un'importanza critica, in particolare nei casi pediatrici. Le due entità rappresentano patologie completamente differenti, sebbene siano entrambe raggruppate sotto la classificazione comune di *anomalie vascolari*. Le CVM costituiscono errori della morfogenesi, nonché anomalie strutturali, mentre gli emangiomi sono tumori vascolari. È essenziale comprendere con precisione questa differenza critica per poter formulare una diagnosi accurata.

L'anamnesi clinica permette di differenziare nella maggior parte dei casi tra tumori e CVM, sebbene non sempre sia disponibile un'anamnesi chiara e adeguata. In particolare, il modello di crescita specifico della lesione permette spesso la differenziazione. Tra le principali differenze tra emangiomi e malformazioni vascolari è possibile citare il momento dell'insorgenza clinica, il modello di crescita, il comportamento biologico o le caratteristiche di crescita del rivestimento endoteliale nella coltura cellulare, la composizione della matrice cellulare ed extracellulare dello stroma, nonché la risposta alle lesioni una volta instaurata la terapia farmacologica.

Emangiomi dell'infanzia (HOI)

Gli emangiomi dell'infanzia (HOI) costituiscono la forma più comune di tumori vascolari pediatrici con eziologia, genetica, presentazione, prognosi e terapia specifici. Si tratta di lesioni che non sono altro che tumori vascolari proliferativi, di norma non presenti alla nascita, che compaiono in una fase successiva nel corso dell'infanzia. Questi tumori presentano quale caratteristica specifica una crescita autolimitante caratterizzata da un processo in due fasi di proliferazione e di regressione. Gli HOI crescono rapidamente e in maniera sproporzionata rispetto alla crescita del bambino; successivamente raggiungono una fase di crescita massima per passare quindi ad una fase di involuzione. La maggioranza degli HOI raggiunge una fase di atrofia entro l'età di 10 anni. È probabile che gli HOI si originino a partire dal tessuto placentare. Dal punto di vista istologico, queste lesioni presentano una colorazione positiva per il trasportatore-1 del glucosio (GLUT-1) durante tutte le fasi della crescita e dell'involuzione. Durante la fase proliferativa gli HOI possono essere lesioni ad alto flusso, con il possibile aspetto di masse pulsatili che causano aumento della

temperatura cutanea. Questi segni clinici possono essere assenti o di difficile rilevazione nelle lesioni sottocutanee.

Differenza tra emangiomi dell'infanzia (HOI) ed emangiomi congeniti

È importante differenziare tra HOI ed emangiomi congeniti, con questi ultimi che costituiscono un piccolo gruppo di tumori vascolari pediatrici. Gli emangiomi congeniti crescono completamente *in utero*, sono presenti alla nascita e quindi non attraversano una fase di proliferazione postnatale, come accade negli HOI. Dal punto di vista istologico gli emangiomi congeniti non si colorano con il GLUT-1.

Di norma è possibile identificare due sottotipi di emangiomi congeniti: gli emangiomi RICH (rapidly involuting congenital hemangioma – emangiomi congeniti a rapida involuzione) e gli emangiomi NICH (non-involuting congenital hemangioma – emangiomi congeniti non involutivi). I primi attraversano una fase di involuzione spontanea nel primo anno di vita, mentre i secondi persistono per tutta la vita.

Altri tumori (vascolari)

In rari casi può essere necessario differenziare tra CVM e altri tumori, quali ad esempio l'emangioendotelioma kaposiforme (KHE), l'angiosarcoma o altri.

Malformazioni vascolari congenite (CVM)

Le CVM sono anomalie strutturali del sistema vascolare e NON sono tumori. Queste lesioni sono il risultato di un'interruzione dello sviluppo in diverse fasi della embriogenesi. Diversamente dagli HOI, le CVM sono sempre presenti fin dalla nascita.

Le CVM costituiscono il risultato di errori innati, anche se non sempre appaiono in tutta la loro evidenza. Si tratta di anomalie che crescono costantemente in linea con la crescita sistemica del bambino. Al contrario, gli HOI si sviluppano in maniera sproporzionata rispetto alla crescita del bambino. Le CVM non regrediscono spontaneamente e permangono in tutto il corso della vita del paziente quali residui di tessuto embriologico con una crescita autoperpetuantesi.

Le CVM possono colpire vasi di qualunque tipo e in generale possono essere classificate come segue:

- ◆ Malformazioni artero-venose (AVM)
- ◆ Malformazioni venose (VM)
- ◆ Malformazioni linfatiche (LM)
- ◆ Malformazioni capillari (CM)

Malformazioni artero-venose (AVM)

Le AVM sono anomalie strutturali ad alto flusso che comportano una comunicazione interfacciale anomala tra sistema arterioso e sistema venoso. Una AVM giunta alla sua piena maturazione può manifestarsi sotto forma di massa estesa pulsante e calda. L'aumento della dimensione è dovuto all'incremento dei vasi anomali, oltre che ad un'ipertrofia associata dei tessuti molli. Le AVM possono essere assai insidiose nei bambini più piccoli, con il segno iniziale che può essere rappresentato da pallore della cute sovrastante a causa del cosiddetto "furto" cutaneo. Le lesioni dei tessuti profondi non sempre sono clinicamente riconoscibili. La presenza di un'emorragia può costituire un elemento tipico della presentazione di una AVM occulta. Nei neonati le AVM possono manifestarsi sotto forma di colorito cutaneo rosa pallido e possono risultare difficili da differenziare rispetto ad una CM.

L'ipertrofia ossea e/o dei tessuti molli normalmente associata può comportare un incremento delle dimensioni (in lunghezza e in circonferenza) del lato coinvolto. Le AVM a livello degli arti possono

presentare un'ipertrofia ossea e dei tessuti molli dell'arto in oggetto (sindrome di Parkes-Weber). L'ipertrofia a carico dei tessuti molli colpisce il grasso sottocutaneo, con un numero significativo di pazienti che sviluppa linfedema grave. Di norma è presente ipertrofia muscolare, diversamente dalle VM o dalla sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS). L'insufficienza cardiaca ad alta gittata può essere causata da AVM di grandi dimensioni a livello di spalle, torace, addome, fegato, reni, pelvi o glutei.

Malformazioni venose (VM)

Le VM sono anomalie strutturali delle vene e delle venule. Le VM costituiscono l'anomalia dello sviluppo più comune a carico del sistema venoso. Si tratta di difetti causati da un'interruzione dello sviluppo del sistema venoso in diverse fasi dell'embriogenesi.

Le VM possono essere classificate come segue:

- 1) VM extratronicolari: lesioni rilevabili nella maggior parte dei tessuti che possono presentarsi sotto forma di grumi di vene dilatate o lesioni venose.
- 2) VM troncari: lesioni sotto forma di aplasia, ipoplasia, ostruzione, dilatazione, duplicazione o aneurisma. Un gruppo a sé stante di VM troncari è quello delle vene embrionali persistenti, come ad esempio la vena marginale della coscia o la vena sciatica embrionale persistente. Si tratta di vasi che si sviluppano quando i vasi fetali (del tronco) non seguono la normale involuzione.

Malformazioni linfatiche (LM)

La nomenclatura relativa alle LM è ancora causa di confusione e a tutt'oggi vengono largamente utilizzati termini obsoleti come linfangiomatosi, linfangectasia o displasia linfatica per descrivere diverse patologie correlate. Attualmente le LM sono classificate in due gruppi a seconda della morfologia e della presentazione clinica:

- 1) LM extratronicolari: si tratta di lesioni che formano masse cistiche e che di norma infiltrano altri tessuti con una distribuzione localizzata o generalizzata. Tali lesioni possono essere macrocistiche o microcistiche oppure possono presentarsi come combinazione di entrambe.
- 2) LM troncari: si tratta di lesioni che comportano anomalie strutturali dei tronchi linfatici; si presentano sotto forma di linfedema e di disturbi del dotto toracico.

Quando le LM coinvolgono esclusivamente cute e tessuto sottocutaneo, la prognosi è di norma favorevole. Quando le lesioni coinvolgono le alte vie aeree, i visceri o le ossa la prognosi è generalmente infausta, con un significativo tasso di mortalità.

Malformazioni capillari (CM)

Le CM rappresentano la tipologia più comune di CVM. La terminologia descrittiva utilizzata in passato con riferimento alle CM era quella di "macchia di vino Porto" o di "nevo flammeo".

In quanto malformazioni congenite di vasi sanguigni superficiali del derma, le CM sono presenti alla nascita e crescono di dimensioni in linea con lo sviluppo del bambino. Le lesioni permangono per tutta la vita e non presentano tendenza alcuna all'involuzione. Il progresso clinico delle CM varia a seconda della localizzazione anatomica della lesione.

Le CM possono essere riscontrate in associazione con altre CVM, come ad esempio VM, AVM e LM. Un numero significativo di sindromi dismorfiche è stato associato a CM.

Il Panel raccomanda un'anamnesi accurata e un esame obiettivo approfondito prima di qualunque indagine strumentale. La necessità di ulteriori studi dipenderà dagli esiti dell'esame clinico (GRADO 1B).

Emangiomi sindromici

Circa il 30% dei pazienti con emangiomi segmentali facciali può risultare affetto da sindrome PHACES (OMIM 606519) [Lesioni a carico della fossa posteriore o altre lesioni strutturali del SNC, emangioma segmentale, anomalie delle arterie, anomalie cardiache, anomalie dell'occhio o deformazioni a carico dello sterno o della linea mediana].

La valutazione prevede: risonanza magnetica cerebrale con o senza mezzo di contrasto e angio-RM cerebrale, del collo e della parte superiore del torace, valutazione oftalmologica, cardiaca e sternale, oltre a test funzionali tiroidei. Gli emangiomi sintomatici delle vie aeree presentano un'incidenza maggiore nei pazienti affetti da emangiomi cutanei con localizzazione "a barba" (Segmento 3).

Gli emangiomi segmentali lungo la parte bassa della linea mediana della schiena possono essere associati ad anomalie congenite renali, del sacro, della bassa colonna, o ad anomalie genitourinarie e devono essere sottoposti a valutazione radiologica.

La sindrome lombare (emangioma della parte bassa del corpo e altri difetti cutanei, anomalie urogenitali, ulcerazioni, mielopatia, deformità ossee, malformazioni anorettali, anomalie arteriose e anomalie renali) e la sindrome della pelvi (emangioma perineale, malformazioni dei genitali esterni, lipomielomeningocele, anomalie vescico-renali, ano imperforato e appendici cutanee) designano uno spettro di caratteristiche cliniche potenzialmente presenti in pazienti con emangioma perineale segmentale.

Malformazioni vascolari sindromiche

Le malformazioni vascolari sindromiche includono la sindrome di Klippel-Trenaunay (malformazioni capillari, linfatiche o venose con ipertrofia degli arti), la sindrome di Parkes-Weber (simile alla Klippel-Trenaunay con shunt artero-venoso), la sindrome di Sturge-Weber (malformazioni dei capillari facciali in distribuzione trigemina, angiomatosi leptomeningea, glaucoma e crisi epilettiche), la sindrome Blue-Rubber-Bleb-Nevus (BRBNS, caratterizzata da piccole malformazioni venose generalizzate), la sindrome di Proteo (malformazioni vascolari, lipoipoplasia del tronco, scoliosi, superfici plantari cerebriformi, nevi, gigantismo parziale e anomalie delle dita), la malattia di Ollier/Sindrome di Maffucci (emangioendotelioma, encondromatosi), la HHT (AVM multifocali), la sindrome di Gorham (linfangiomatosi con osteolisi), oltre a diverse anomalie e sindromi linfatiche o linfedematose.

Le sindromi con anomalia vascolare correlate al PTEN includono la sindrome di Cowden e la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba; queste sindromi presentano caratteristiche cliniche e radiologiche specifiche. I pazienti con sindromi PTEN sono a maggiore rischio di lesioni maligne (ad esempio tiroide, mammella, colon, cervello, apparato genito-urinario), che possono presentarsi più precocemente rispetto alla norma nella popolazione generale.

Per numerose sindromi da malformazione vascolare sono state identificate mutazioni genetiche: VM a carico della mucosa con caratteristiche di familiarità: (mutazione Tie2), AVM con CM multifocali (CM-AVM; gene RASA-1), GVM (glomulina), HHT (endogлина, recettore tipo II simil gene I dell'activina - ACVRL1, SMAD4, una proteina morfogenetica 9 (BMP9) e la sindrome di Proteo (AKT1), la sindrome CLOVE (escrescenze congenite lipomatose,

malformazioni vascolari, nevi epidermici, scoliosi), oltre a mutazioni varie associate a linfedema (tra cui VEGFR3/FLT4, FOXC2, SOX18).

Le mutazioni sono della linea germinale (nel caso delle malformazioni vascolari familiari, in taluni casi con penetranza variabile), oppure somatiche (ad esempio mutazioni post-zigotiche come le mutazioni a mosaico AKT-1 nella Sindrome di Proteo, la PIK3CA nella Sindrome CLOVES e la GNAQ nella sindrome di Sturge-Weber).

Valutazione diagnostica non invasiva

Le difficoltà diagnostiche sono dovute alla necessità di conseguire un livello eccellente di risoluzione spazio-temporale nell'imaging delle anomalie. Il tutto deve essere correlato con le caratteristiche emodinamiche della malformazione, che può variare dal flusso estremamente elevato delle AVM troncolari fino al flusso stagnante delle anomalie venose o all'assenza di un flusso rilevabile nelle LM.

Immagini adeguate delle anomalie devono essere ottenute innanzitutto con gli strumenti di imaging normalmente disponibili, quali ecografia, TAC e RMN. L'algoritmo diagnostico delle anomalie vascolari dovrebbe partire innanzitutto da un'indagine ecografica, seguito da una TAC o da una risonanza magnetica non invasiva e infine con indagini invasive, come ad esempio l'angiografia, laddove indicato. Indagini ulteriori includono l'imaging nucleare come ad esempio la linfoscintigrafia con radionuclidi, la scintigrafia *whole body blood pool* (WBBPS) e la scintigrafia polmonare perfusionale transarteriosa (TLPS).

Il Panel raccomanda di fondare l'approccio diagnostico primario su indagini non invasive. Le indagini essenziali devono prevedere il ricorso all'ecoDoppler integrato da risonanza magnetica (GRADO 1C).

EcoDoppler (DUS)

L'ecografia rappresenta il principale esame strumentale nelle anomalie vascolari. L'ecografia è un esame generalmente disponibile e il suo basso costo e la mancanza di esposizione alle radiazioni lo rendono lo strumento principale per lo studio delle anomalie vascolari.

Si tratta tuttavia di una procedura operatore-dipendente e per questa ragione il rispetto di protocolli standard per conseguire esiti coerenti riveste un'importanza essenziale. Queste indagini devono quindi essere effettuate da un laboratorio vascolare dedicato con la necessaria esperienza nella diagnosi delle anomalie vascolari. L'operatore deve essere specificamente formato in questo campo e deve essere in grado di valutare la complessità e la varietà delle patologie che può incontrare nell'esercizio dell'attività.

L'ecografia presenta alcuni limiti per quanto riguarda la definizione dell'estensione della lesione non localizzata a livello degli arti; per questa ragione la valutazione ecografica va sempre confrontata con i dati della risonanza magnetica. In caso di lesioni intramuscolari profonde, la risonanza magnetica può risultare utile nella localizzazione della lesione a livello ecografico.

Le indagini ecografiche presentano un ulteriore limite in presenza di aria (ad esempio a livello polmonare) o quando le anomalie sono localizzate a livello osseo. Le anomalie ossee possono essere studiate attraverso altre tecniche di immagine, come la TAC oppure attraverso dispositivi transcranici quando siano localizzate in sede confacente.

Nei bambini la mancanza di collaborazione da parte del paziente può costituire una problematica aggiuntiva.

Principi generali

Tutti i reperti ecografici devono essere interpretati alla luce del quadro clinico del paziente, tenendo conto in particolare del momento dell'insorgenza, dell'anamnesi familiare e della velocità di progressione. In tutti i pazienti deve essere effettuata l'ecografia anche dell'arto controlaterale al fine di valutare le possibili malformazioni occulte e per confrontare la morfologia, identificare la dimensione normale e le normali caratteristiche di flusso. In caso di lesioni unilaterali, il confronto con l'arto controlaterale deve comunque essere effettuato al fine di identificare dimensioni e strutture normali.

L'esame Doppler deve prevedere sia l'esame eco-color Doppler, sia l'analisi spettrale. Per quanto riguarda la prima modalità, la frequenza di ripetizione degli impulsi (PRF) deve sempre essere adattata alla velocità del flusso del vaso oggetto di indagine. In altri termini, la PRF deve essere incrementata per il flusso arterioso e ridotta per il flusso basso nelle VM. A seconda dell'apparato ecoDoppler utilizzato, nella valutazione delle malformazioni ad alto flusso può essere necessario impostare l'ecografo sulla modalità in tempo reale (nessun ritardo e sovrascrittura da parte del software). Il Power Doppler presenta una sensibilità maggiore rispetto al Color Doppler e può essere utilizzato nella rilevazione di un flusso con bassa ampiezza.

L'analisi spettrale deve prevedere sia il flusso ematico spontaneo, sia il flusso aumentato; è necessario documentare i dati ottenuti, tra cui la velocità del picco e l'indice di resistenza (RI) dei vasi arteriosi $[(\text{velocità sistolica di picco} - \text{velocità telediastolica}) / \text{velocità sistolica di picco}]$.

Il tempo di reflusso dei vasi venosi deve essere incluso in una mappa completa dell'incompetenza venosa a carico delle vene degli arti inferiori.

Malformazioni venose (VM) - Punti chiave per l'ecografia

Descrizione generale

Le VM sono anomalie congenite del sistema venoso. Queste malformazioni possono essere classificate come troncolari o extratroncolari. Le VM possono essere riscontrate in associazione con altre CVM, quali ad esempio LM, CM e AVM, oppure nel quadro di una sindrome generalizzata quale la KTS.

Le malformazioni troncolari possono presentarsi sotto forma di agenesia, aplasia, ipoplasia, ostruzione, duplicazione, dilatazione, aneurisma o agenesia valvolare di vasi maturi. Una vena può essere definita "ipoplastica" quando il suo diametro risulti inferiore rispetto all'arteria corrispondente con il soggetto in piedi. Le VM extratroncolari si presentano sotto forma di lesioni flebectasiche che infiltrano altri tessuti.

Valutazione ecografica

La valutazione ecografica delle VM deve permettere di ottenere i seguenti esiti procedurali chiave:

1. Diagnosi, classificazione e misurazioni

Diagnosi dell'anomalia quale VM e relativa sottoclassificazione (troncolare o extratroncolare). Devono essere identificate e documentate le possibili CVM associate, tra cui AVM o LM. Deve inoltre essere documentata la dimensione della lesione (profondità, lunghezza e ampiezza).

Nella valutazione delle VM extratroniculari l'esame in B-mode riveste particolare importanza al fine di definire la dimensione e localizzare la lesione. Deve inoltre essere valutata la compressibilità per determinare la pervietà, oppure la incompressibilità causata dalla presenza di un trombo o in ragione di un precedente trattamento.

Nella valutazione delle VM tronculari deve essere identificata l'eventuale presenza di segmenti aplastici, ipoplastici, ostruiti, duplicati, dilatati o aneurismatici, che dovranno essere inclusi in una mappa dell'incompetenza venosa. La presenza, la dimensione e la competenza delle valvole deve anch'essa essere documentata. Allo stesso modo, un'eventuale vena marginale può essere rilevata tramite l'esame ecoDoppler.

2. Localizzazione e rapporto con le strutture circostanti

Il sito della VM e il piano tissutale coinvolto (dermico, sottocutaneo, intramuscolare, infiltrativo, eccetera) devono essere chiaramente identificati. Devono inoltre essere adeguatamente identificate le strutture normali immediatamente circostanti, come ad esempio tendini, nervi e vasi normali, ivi comprese arterie e vene.

3. Mappa venosa preoperatoria

Stante lo stretto rapporto tra VM e sistema venoso normale, nella valutazione delle VM a carico degli arti è necessaria una mappa venosa completa del sistema venoso superficiale e profondo. La distribuzione anatomica dei vasi patologici deve costituire parte integrante di una più ampia mappa dell'incompetenza del sistema venoso. Devono essere determinati il sito e il percorso del reflusso. Devono inoltre essere definiti i rapporti rispetto alle strutture venose normali. Vanno infine documentate la pervietà e la competenza del sistema venoso profondo, ivi comprese le variazioni del diametro rispetto al lato controlaterale.

4. Valutazione post-operatoria

Le lesioni extratroniculari possono essere trattate tramite scleroterapia. Le lesioni trattate con successo evidenziano pareti iperecogene e assenza di flusso o incremento dello stesso. L'induzione del flusso può risultare difficoltosa e la lesione potrebbe non essere completamente comprimibile a causa dell'indurimento della parete del vaso che si verifica in seguito a scleroterapia. Un lume anecogeno o ipoecogeno indicherebbe la pervietà del lume del vaso e potrebbe inoltre indicare la necessità di un ulteriore intervento. Il successo della terapia potrà essere decretato solamente una volta che la lesione non sia più comprimibile, appaia uniformemente iperecogena all'esame in B-mode e non evidenzi flusso all'esame Doppler.

La valutazione post-operatoria delle malformazioni tronculari dipende dalla patologia iniziale, nonché dagli obiettivi iniziali della procedura chirurgica. Gli studi sull'incompetenza venosa post-operatoria vanno confrontati con le valutazioni preoperatorie, al fine di determinare la presenza di eventuali nuovi percorsi di reflusso.

Lesioni extratroniculari infiltranti

All'ecografia in B-mode, le VM si presentano di norma sotto forma di spazi vascolari comprimibili, salvo il caso in cui la lesione sia stata precedentemente trombizzata o sclerosata. Le lesioni identificate nei tessuti sottocutanei o intramuscolari presentano spazi vascolari comprimibili ipoecogeni. L'esame spettrale e il Power Doppler possono presentare evidenza di flusso o aumento dello stesso. Le lesioni trombizzate o precedentemente sclerotizzate appaiono non comprimibili o solo parzialmente comprimibili, ma possono comunque evidenziare la presenza di flusso all'esame Doppler. Queste caratteristiche permettono di differenziare le VM dalle LM, che appaiono quali spazi cistici non comprimibili o AVM ad alto flusso. La valutazione ecografica deve essere correlata con i reperti della risonanza magnetica. In caso di lesioni intramuscolari profonde, può

essere necessario effettuare innanzitutto una risonanza magnetica in modo da permettere la localizzazione della lesione all'ecografia.

Malformazioni troncolari - Il contributo all'insufficienza venosa cronica

Le malformazioni troncolari possono contribuire all'insufficienza venosa cronica a causa dell'incompetenza o dell'ostruzione/aplasia dei vasi coinvolti. La presenza di segmenti occlusi (reti venose, ipoplasia) comporta conseguenze emodinamiche sul sistema venoso a seconda della localizzazione, della dimensione e della gravità, come pure della compensazione naturale attraverso vasi collaterali. L'insufficienza venosa cronica si sviluppa nel sito oggetto di drenaggio da parte di tale vena troncolare. Lesioni troncolari stenotizzanti producono un'ostruzione venosa che conduce ad una riduzione del drenaggio venoso. In tali casi è necessario ottenere una mappa dettagliata dell'incompetenza venosa che evidenzii il percorso del reflusso nel sistema venoso profondo e superficiale.

Malformazioni troncolari - Aneurismi venosi

L'aneurisma della vena giugulare di origine primitiva/congenita costituisce una rara anomalia troncolare che va differenziata da un falso aneurisma, ad esempio in seguito ad una complicanza di ascessi a carico del collo. Nel 10% dei casi gli aneurismi della vena giugulare sono bilaterali. Solo raramente questi presentano la tendenza a trombizzare, ma l'indicazione all'intervento sussiste nei casi in cui causino compressione delle strutture circostanti oppure in caso di preoccupazioni di carattere estetico.

Gli aneurismi della vena poplitea sono relativamente più frequenti e di norma vengono rilevati in seguito ad un episodio di embolia polmonare. Tali aneurismi possono presentarsi isolatamente oppure insieme ad altre VM. Possono essere fusiformi o sacculari. La dimensione minima di un vaso popliteo che conduce alla definizione di aneurisma è tuttora controversa. Secondo quanto proposto da Maleti¹¹³, la definizione di aneurisma è possibile quando la dimensione del vaso raggiunge le tre volte la dimensione di una vena normale. Un diametro superiore ai 2 cm va considerato patologico. L'ecografia in B-mode permette di visualizzare l'aneurisma e di identificare la dimensione, l'estensione e la presenza di una trombosi completa o parziale. Diversamente dagli aneurismi della vena giugulare, gli aneurismi della vena poplitea presentano la tendenza a causare trombosi venosa e di conseguenza ad aumentare il rischio di embolia polmonare.

L'ecografia si rivela utile anche nella valutazione del deflusso venoso cerebrale extra cranico. Oltre alla valutazione degli aneurismi, è possibile identificare stenosi, ostruzioni intraluminali e malformazioni valvolari delle vene giugulari a livello cervicale.

Malformazioni troncolari – La vena marginale

Una frequente VM degli arti inferiori è rappresentata dalla persistenza della vena marginale, una vena embrionale che di norma attraversa una fase di involuzione e scompare prima della nascita. La vena marginale è nota anche come vena embrionale laterale e include anche la vena sciatica. La persistenza della vena marginale può verificarsi isolatamente oppure in associazione con altre anomalie del sistema venoso profondo (ad esempio vena femorale ipoplastica, assenza o agenesia della vena femorale): in questo caso le opzioni terapeutiche sono completamente differenti rispetto a quelle da seguire in caso di sola vena marginale. Questa malformazione può presentarsi isolatamente oppure insieme a CM e/o ad alterazioni a carico dei tessuti molli e delle ossa.

Per questa ragione la valutazione diagnostica della vena marginale deve innanzitutto includere un esame approfondito del sistema venoso profondo, dato che la presenza o meno di una vena profonda costituisce un elemento dirimente in termini di conseguenze terapeutiche. Qualora venga identificata una vena marginale in assenza di una vena profonda la gestione risulta del tutto differente.

La prima fase consiste nelle indagini di base dell'anomalia, con una valutazione dettagliata delle vene profonde e della rispettiva emodinamica al fine di valutare il rischio insito nella rimozione della vena stessa. Quando il sistema venoso profondo è strutturalmente in condizioni ipoplastiche, il flusso ematico può essere reindirizzato dal sistema profondo attraverso questi vasi superficiali quali meccanismi naturali di compensazione. La seconda fase consiste nella classificazione della vena marginale in quattro diverse tipologie, in modo da effettuare il drenaggio nel sistema venoso normale/profondo sulla base della classificazione di Weber, quale fase progettuale per la successiva strategia terapeutica.

La terza e ultima fase consiste nella mappatura prima dell'intervento, che dovrebbe prevedere anche la rappresentazione delle perforanti maggiormente dilatate.

Malformazioni troncolari – La vena sciatica

La persistenza della vena sciatica costituisce un ulteriore residuo di un vaso anomalo o embrionale, al pari della vena marginale, che dovrebbe scomparire prima della nascita ma che non ha invece attraversato la fase dell'involutione. A differenza della vena marginale, la vena sciatica persistente è localizzata in profondità a livello della coscia, con un percorso parallelo al nervo sciatico che termina a livello delle vene glutee, sebbene la forma o la presenza di terminazioni incomplete possano comportare la presenza di canali multipli. La vena sciatica può essere collegata alla vena poplitea o direttamente alle vene gemellari, causando un reflusso a livello delle vene del muscolo del polpaccio con vari sintomi che ricordano il dolore sciatico. Tuttavia è raro che il disagio del paziente sia tale da richiedere il trattamento.

La coesistenza di vena sciatica e vena marginale è assai poco frequente, come pure la coesistenza con aplasia o ipoplasia della vena profonda, cosicché non si insisterà mai a sufficienza sul maggiore rischio della coesistenza delle tre condizioni di vena marginale, vena sciatica e aplasia o ipoplasia delle vene profonde. La valutazione diagnostica deve comprendere anche indagini che permettano di escludere o di confermare non solamente la presenza della vena sciatica, ma anche della vena marginale e dell'aplasia o dell'ipoplasia della vena profonda.

Malformazioni linfatiche (LM) - Punti chiave per l'ecografia

Descrizione generale

Le LM sono anomalie dei collettori e dei tronchi linfatici classificabili in due categorie: malformazioni troncolari e lesioni extratroncolari. Le LM possono verificarsi isolatamente oppure unitamente a CM, VM e AVM, oppure possono essere parte di una sindrome generalizzata, quale ad esempio la KTS.

Le LM troncolari sono causate da agenesia, aplasia, ipoplasia o iperplasia/dilatazione dei vasi linfatici e si presentano clinicamente sotto forma di linfedema primitivo. Le lesioni extratroncolari si presentano come lesioni macrocistiche o microcistiche. Le lesioni di dimensione superiore ai 2 cm vengono definite macrocistiche, mentre le lesioni di dimensione inferiore ai 2 cm vengono definite microcistiche. Una caratteristica essenziale delle LM è il sovraccarico di fluidi ai tessuti molli: linfedema nelle lesioni troncolari e dislocazione tissutale a causa di lesioni cistiche infiltranti nelle LM extratroncolari.

Le forme più gravi di LM necessitano di un'attenta valutazione al fine di escludere anomalie associate, come ad esempio il coinvolgimento osseo, la presenza di cellule fusiformi, lo sviluppo della trombocitopenia (indicativa di una linfangiomatosi kaposiforme) e varie altre sindromi con

una significativa componente linfatica: sindrome di Hennekam, sindrome di Aagenaes (sindrome colestasi-linfedema), sindrome linfedema-distichiasi, CLAPO, ODELAID o sindrome di Turner.

L'ecografia costituisce tuttora il principale strumento diagnostico nella valutazione delle LM. La valutazione ecografica deve essere completata dalla linfoscintigrafia, che rappresenta lo standard di riferimento per lo studio della dinamica del circolo linfatico nelle malformazioni linfatiche troncolari. I dati ottenuti attraverso l'ecografia sono confrontabili con i dati ottenuti alla risonanza magnetica. I recenti progressi compiuti negli studi di linfodinamica radiologica potranno presto migliorare la nostra comprensione dei flussi linfatici aberranti, della loro evoluzione e degli esiti. Tuttavia la ricerca genetica per l'indagine sul comportamento aggressivo di talune lesioni è ancora in corso.

Valutazione ecografica

La valutazione ecografica delle LM deve permettere di conseguire i seguenti risultati chiave:

1. Diagnosi, classificazione e misurazioni

Diagnosi di anomalia quale LM e sottoclassificazione tra lesione troncolare ed extratroncolare. Deve essere identificata la possibile presenza di CVM associate, tra cui VM, CM e AVM, che devono essere documentate. Deve inoltre essere documentata la dimensione della lesione (profondità, lunghezza e ampiezza).

Nella valutazione delle LM extratroncolari l'indagine ecografica in B-mode può permettere di rilevare la presenza di cisti anecogene/ipocogene. L'esame Doppler permette di rivelare la presenza di cavità contenenti fluido, ma prive di flusso spontaneo. L'aumento e la compressione distale possono causare turbolenza in alcune cisti di maggiori dimensioni; tuttavia non viene indotto nessun flusso direzionale come quello rilevato nelle vene o nelle VM extratroncolari. Può risultare necessario esaminare i pazienti in posizione seduta e in posizione supina, al fine di valutare le variazioni della dimensione, in particolare nell'esame delle lesioni a livello del collo. Le lesioni microcistiche generano interfacce multiple e possono presentarsi sotto forma di tessuto iperecogeno a diffusione uniforme. Nella valutazione delle LM troncolari è necessario effettuare l'esame della cute, del tessuto sottocutaneo e del linfedema associato.

L'esame ecografico deve prevedere la valutazione morfologica delle cisti, ivi compresa la presenza di setti nella cavità cistica, la misurazione delle dimensioni della cisti e del numero di macrocisti. Nelle malformazioni di maggiori dimensioni in cui sono interessate aree superficiali più ampie la conta e la misurazione di tutte le lesioni può risultare di difficile realizzazione pratica.

2. Localizzazione e rapporto con le strutture regionali

Il sito della LM e il piano tissutale coinvolto (dermico, sottocutaneo, intramuscolare, infiltrativo, ecc.) deve essere chiaramente identificato. L'anatomia ecografica della cute normale e degli strati più profondi è di norma caratterizzata da un primo strato superficiale iperecogeno (l'epidermide), un secondo strato a bassa ecogenicità, composto dal derma "papillare" e da uno strato iperecogeno del derma reticolare profondo e da un terzo strato a ecogenicità mista, formato dallo strato sottocutaneo, caratterizzato da fasci connettivi e da immagini simili a noduli (componente adiposa). Devono inoltre essere identificate le strutture circostanti, quali ad esempio tendini, nervi, apparato vascolare normale, ivi comprese arterie e vene, oltre ai tronchi linfatici presunti "normali".

3. Valutazione preoperatoria

La distribuzione anatomica delle lesioni cistiche, l'infiltrazione in altri tessuti, come ad esempio gli spazi intermuscolari e il grasso sottocutaneo e la prossimità a organi e strutture vitali, come ad esempio le vie aeree e i vasi principali, sono tutti fattori che devono essere oggetto di valutazione. Devono inoltre essere documentate le variazioni rispetto al lato controlaterale. La marcatura

preoperatoria deve determinare il migliore approccio alla puntura, al fine di evitare inavvertitamente di ledere altre strutture circostanti. Ciò vale in particolare nel trattamento delle lesioni a carico del collo.

4. Valutazione post-operatoria

Le lesioni extratronicolari possono essere trattate tramite embolizzazione utilizzando sostanze quali Doxyciclina, OK-432 o etanolo. Una volta trattate con successo, le cisti non dovrebbero essere più visibili all'ecografia. Le immagini preoperatorie e la documentazione della posizione delle cisti riveste un'importanza essenziale quale guida della valutazione post-operatoria.

LM a carico del collo

Le lesioni macrocistiche si localizzano principalmente a livello del collo e possono essere causa di compressione delle vie aeree, in particolare alla nascita. In questi casi un'ecografia morfologica pre-natale può permettere di pianificare una procedura di uscita al momento della nascita. È necessario indagare sulla comunicazione con il dotto toracico o con il dotto linfatico destro, nonché sulla prossimità ai principali vasi del collo.

LM tronculari e linfedema

Nelle malformazioni tronculari una sonda ad alta frequenza (> 7.5 MHz) permette di visualizzare il derma, il tessuto sottocutaneo, la presenza di vasi linfatici dilatati noti come laghi linfatici e lo spazio sottofasciale. In tali vasi linfatici non è possibile la visualizzazione del flusso. È inoltre importante svolgere la valutazione della ecogenicità del tessuto sottocutaneo al fine di definire il grado della fibrosi.

L'evoluzione e gli esiti della terapia possono essere confermati attraverso la misurazione dello spessore cutaneo. L'elasticità cutanea può essere valutata attraverso la compressione del tessuto con il trasduttore, al fine di valutare il progresso del linfedema. La valutazione ecografica dello spessore del tessuto sottocutaneo costituisce un utile parametro per valutare il linfedema e la sua risposta alla terapia. Lo spessore soprafasciale e sottofasciale del tessuto edematoso può essere visualizzato attraverso un'ecografia ad alta risoluzione (e/o alla TAC) e tramite la comprimibilità tissutale. Si tratta di misurazioni utili che permettono la valutazione periodica della risposta alla terapia e che consentono di tenere traccia dei progressi compiuti dal paziente e di determinare la prognosi.

In pazienti affetti da linfedema l'ecografia ha permesso di osservare l'ispessimento dei compartimenti cutaneo, epifasciale e sottofasciale, a differenza delle osservazioni alla risonanza magnetica, che evidenziano il mancato coinvolgimento del comparto sottofasciale. L'ecografia ad alta frequenza (20 MHz) rivela modelli caratteristici di localizzazione del fluido cutaneo in diverse tipologie di edema. Nel caso del linfedema si registra una modalità di distribuzione uniforme e tipica. L'immagine ecografica si rivela utile sia per la diagnosi differenziale, sia nel monitoraggio terapeutico, sebbene ulteriori progressi siano necessari al fine di descrivere al meglio lo spettro della fibrosi sottocutanea potenzialmente identificabile nella cute linfedematosa.

Malformazioni artero-venose (AVM) - Punti chiave per l'ecografia

Descrizione generale

Le AVM sono anomalie congenite del sistema arterioso e venoso. Queste malformazioni possono essere classificate come tronculari o extratronicolari. Le AVM possono essere identificate in associazione con altre CVM, come ad esempio VM, LM e CM, oltre a poter costituire parte di una sindrome generalizzata, come ad esempio la sindrome di Parkes-Weber.

Le AVM extratroniculari si manifestano sotto forma di comunicazione anomala tra il sistema arterioso e il sistema venoso. Le malformazioni arteriose tronculari sono trattate nel capitolo “Malformazioni arteriose”.

Valutazione ecografica

L'esame ecoDoppler è tuttora il test di prima scelta tra le varie modalità non invasive nella fase iniziale della valutazione e nel successivo follow-up delle AVM. La valutazione ecografica delle AVM deve permettere di conseguire i principali risultati procedurali indicati di seguito:

1. Diagnosi, classificazione e misurazioni

Diagnosi di un'anomalia quale la AVM e sottoclassificazione basata sui criteri di Do (vedere successivamente la parte relativa all'Angiografia). La possibilità di CVM associate, tra cui VM e LM, deve essere identificata e documentata. Deve inoltre essere documentata la dimensione della lesione (profondità, lunghezza e ampiezza). Va infine rilevata la presenza o l'assenza del nido.

All'esame ecografico in B-mode le AVM possono avere l'aspetto a nido oppure presentarsi sotto forma di spazi vascolari multipli non comprimibili. Il tessuto molle circostante può apparire iperecogeno. Le fistole artero-venose si presentano con un'unica arteria afferente e vena di drenaggio.

La misurazione spettrale, l'esame al color Doppler e il Power Doppler risultano particolarmente utili ai fini di un'ulteriore definizione delle caratteristiche del flusso a livello delle arterie di irrorazione afferenti, all'interno del nido e nelle vene di drenaggio efferenti. L'*aliasing* è una caratteristica tipica dell'ecoDoppler rilevata all'interno del nido e rappresenta un flusso turbolento. L'ecografia delle AVM è caratterizzata da un flusso ematico multidirezionale (segnale Doppler ad alto flusso con forme d'onda arteriose a bassa resistenza), forme d'onda arteriose di ampiezza elevata con allargamento dello spettro e deflusso venoso “arterializzato”. Al contrario, le VM evidenziano un flusso monofasico, bifasico o non rilevabile rispettivamente nel 78%, 6% e 16% dei casi.

La classificazione di Do delle AVM si basa sulla natura dei vasi afferenti (una o più arterie o arteriole) ed efferenti (una o più vene o venule), oltre che sulla presenza o sull'assenza del nido. Sebbene l'angiografia costituisca la migliore modalità per la sottoclassificazione delle AVM, nelle lesioni superficiali l'ecografia può permettere di conseguire una diagnosi di accuratezza simile.

L'esame ecografico permette di differenziare prontamente una AVM da una VM o da una LM. Le VM (quando non trombizzate o sclerotizzate) sono comprimibili, mentre le AVM (e le LM) non sono comprimibili. All'esame Doppler le AVM presentano un flusso pulsatile, ad alto volume e a bassa resistenza. Diversamente, le LM non presentano nessun flusso, mentre è necessario l'aumento per indurre il flusso nelle VM.

Nella maggior parte dei casi l'ecografia permette anche di differenziare fra tumori vascolari e AVM. I tumori vascolari sono masse di tessuto molle relativamente omogenee. I tumori attivi presentano elevata vascolarizzazione, flusso ematico pulsatile e diverse vene di drenaggio a basso flusso. Al contrario, le AVM sono composte da canali vascolari multipli con aspetto a nido e caratteristiche di alto flusso monofasico per le arterie di irrorazione afferenti.

La differenziazione rispetto ai tumori vascolari può non risultare evidente nei bambini, cosicché un RICH o un NICH possono essere scambiati per una AVM. Anche nei soggetti adulti è possibile confondere un NICH con una AVM. La formulazione della diagnosi in casi simili richiede una valutazione istologica.

Le valutazioni devono prevedere la misurazione del diametro dei vasi coinvolti nel confronto con il lato controlaterale.

2. Localizzazione e rapporto con le strutture regionali

Il sito della AVM e il piano tissutale coinvolto devono essere chiaramente identificati. È necessario procedere alla mappatura dell'origine dei vasi afferenti del sistema arterioso normale e di drenaggio nel sistema venoso normale. Deve essere identificata la portata del flusso arterializzato all'interno del sistema venoso e devono essere documentate e rendicontate l'ipertrofia o l'atrofia del tessuto associato, con particolare riferimento all'ipertrofia del grasso sottocutaneo. Infine è necessaria l'identificazione delle strutture normali immediatamente circostanti, quali muscoli e nervi.

3. Valutazione preoperatoria

Le AVM originano da vasi arteriosi di irrorazione afferenti e da vene di drenaggio efferenti. Stante questa comunicazione con l'apparato vascolare normale, è necessaria una mappa preoperatoria per poter dimostrare la posizione anatomica dell'anomalia e per mappare il flusso dal sistema arterioso al sistema venoso. Tale mappa ottenibile ecograficamente dovrebbe essere ulteriormente completata e verificata grazie a informazioni ottenibili tramite l'angio-RM. La distribuzione anatomica dei vasi patologici deve essere inclusa nella più ampia mappatura arteriosa e venosa delle estremità o della regione.

Un'importante considerazione preoperatoria nella gestione delle AVM consiste nel selezionare l'approccio più adeguato al cateterismo. In generale l'approccio può essere transarterioso, transvenoso o transcutaneo. L'ecografia può svolgere un ruolo importante nel processo di selezione, con la puntura e il cateterismo sotto guida ecografica. La marcatura preoperatoria dovrebbe permettere di identificare il sito del nido, nonché la direzione e la localizzazione dei vasi afferenti ed efferenti.

4. Valutazione post-operatoria

Le AVM vengono di norma trattate attraverso embolizzazione, la quale può essere completata dalla resezione chirurgica o dalla scleroterapia della lesione embolizzata. L'esito dipende dalla tipologia della sostanza embolica utilizzata. L'etanolo causa la distorsione del tessuto e la formazione di cicatrici che si presentano iperecogene all'ecografia. Il parametro principale è il flusso, che in seguito all'intervento dovrebbe risultare ridotto o completamente assente.

Malformazioni arteriose – Punti chiave per l'ecografia

Arteria sciatica - lesioni troncolari

L'arteria sciatica persistente è un'arteria con decorso parallelo al nervo sciatico che attraversa una fase di involuzione prima della nascita. Questa arteria spesso degenera in una dilatazione aneurismatica e, a causa della struttura difettosa della parete del vaso, permane quale residuo di vaso embrionale.

Questa malformazione presenta due varianti. Nella prima, l'arteria sciatica coesiste con le normali arterie iliaco-femorali. Nella seconda può compensare un'aplasia delle arterie iliaco-femorali. Questa lesione può essere agevolmente identificata all'esame ecografico. La sintomatologia si correla con compressione del nervo sciatico, embolizzazione distale e ischemia acuta secondaria alla trombosi del sacco aneurismatico. Un'indagine adeguata deve quindi includere anche la valutazione di questi reperti.

Malformazioni vascolari viscerali

Questa anomalia assai specifica può svilupparsi a livello di qualunque letto vascolare splancnico, principalmente sotto forma di malformazione tronculare. Le malformazioni di questa tipologia più frequentemente riconosciute sono l'aneurisma dell'arteria splenica e l'aneurisma dell'arteria renale.

L'attenzione di cui necessitano le varie lesioni descritte di seguito rende essenziale l'effettuazione di una valutazione ecografica dell'addome in tutti i casi in cui vi sia un sospetto di lesione.

Aneurisma dell'arteria viscerale - malformazione tronculare

Gli aneurismi arteriosi a carico degli organi viscerali di pazienti giovani sono di norma secondari a difetti congeniti della parete arteriosa. Tali difetti sono di norma asintomatici fino alla lesione e possono essere rilevati casualmente nel corso dell'esame addominale ecografico di routine.

Malformazioni vascolari renali

L'esame ecografico permette la rilevazione e la misurazione della dimensione dei vasi coinvolti. L'esame Doppler consente di valutare la direzione e la velocità del flusso ematico.

Le AVM renali sono assai poco comuni. Vengono classificate sulla base della loro posizione come centrali o periferiche (con riferimento all'ilo renale) oppure come intraparenchimali. All'ecografia in B-mode si evidenziano cisti ipoecogene o strutture tubolari. Con l'utilizzo del color Doppler e del Doppler pulsato si evidenziano vasi ad alto flusso. Il flusso pulsatile appare anch'esso in maniera evidente nella vena efferente. Le piccole AVM nei pressi dell'ilo possono essere di difficile visualizzazione, potendo essere nascoste dai vasi normali.

Malformazioni vascolari epatiche e tumori vascolari

In ragione della complessità della struttura vascolare, il fegato è spesso oggetto di emangiomi o di malformazioni vascolari, per lo più VM. Queste lesioni possono causare alterazioni importanti del metabolismo, che possono comportare un'insufficienza epatica completa. Per questa ragione è essenziale disporre delle conoscenze adeguate per distinguere gli emangiomi dalle varie malformazioni vascolari, in particolare nel corso del loro sviluppo dinamico nel tempo.

Il principale fattore di differenziazione nella valutazione delle anomalie vascolari epatiche è l'età del paziente. Nei bambini si verifica più frequentemente un HOI; nella popolazione pediatrica si tratta del tumore epatico benigno più diffuso. Le VM, spesso erroneamente definite "emangiomi", sono più comuni negli adulti.

Di recente si è proceduto ad una riclassificazione dei tumori vascolari epatici in età pediatrica sulla base dell'espressione del GLUT-1, con la sostituzione della vecchia terminologia, spesso causa di confusione, di emangioendotelioma epatico e infantile. L'espressione positiva di GLUT-1 viene di norma evidenziata attraverso emangiomi infantili epatici diffusi e multifocali, che condividono caratteristiche cliniche e morfologiche con gli HOI cutanei. Emangiomi cutanei ed epatici multipli costituiscono inoltre una caratteristica dell'emangiomatosi neonatale diffusa. Poiché la prognosi degli emangiomi epatici è considerevolmente migliorata grazie all'utilizzo del propranololo, è necessaria un'adeguata valutazione ecografica per una corretta gestione della patologia.

I tumori epatici vascolari negativi per GLUT-1 si verificano nei neonati e presentano caratteristiche cliniche, di imaging e patologiche uniche. Si differenziano dagli emangiomi diffusi a causa di una presentazione più precoce sotto forma di masse solitarie con necrosi centrale, una rapida involuzione e caratteristiche patologiche che evidenziano una componente linfatica importante e spesso proliferativa. In linea con il parallelismo con le anomalie cutanee, è stato proposto il termine di emangioma congenito epatico che permette il confronto con il RICH descritto nelle sedi cutanee e sottocutanee. La storia naturale degli emangiomi epatici focali consta di una regressione

spontanea nel primo anno di vita. L'embolizzazione degli shunt o l'escissione chirurgica definitiva si rivelano necessari solamente in caso di insufficienza cardiaca grave.

Le VM rappresentano le anomalie vascolari epatiche più comuni nella popolazione adulta. Per definizione, gli emangiomi epatici non esistono dopo la pubertà, mentre la diagnosi di emangioendotelioma epitelioides deve essere valutata nel paziente adulto affetto da tumore vascolare epatico.

La presenza di vesciche, "spur", reti venose e membrane causate da un'anomalia tronculare può essere rilevata a livello della vena cava al sito di confluenza con le vene epatiche. Queste causano un deflusso inadeguato delle vene epatiche, con la conseguente ostruzione del deflusso della vena epatica, nota come sindrome di Budd-Chiari.

Nella HHT (malattia di Osler-Rendu-Weber), AVM e fistole artero-venose sono tra i reperti più comuni nelle varie CVM. In questo caso si rileva un profilo ad alta velocità dell'arteria epatica con flusso pulsatile nella branca portale e con inversione della direzione del flusso. Può anche essere rilevata un'ipertensione portale secondaria a lesioni AVM spleniche. Shunt portosistemici, sia intra, sia extra-epatici, possono essere rilevati al color Doppler, con possibilità di misurare la frazione dello shunt.

Il Panel raccomanda l'effettuazione dell'esame ecografico (ecoDoppler) quale test non invasivo di base per la definizione delle caratteristiche emodinamiche e anatomiche della malformazione. L'esame deve essere completo e, in caso di coinvolgimento di un arto, va effettuato su entrambi gli arti. L'esame deve essere effettuato in ortostatismo e in clinostatismo (GRADO 1B).

Emangioma dell'infanzia (HOI)

La diagnosi di HOI è di norma clinica, ma l'ecografia è tuttavia necessaria per identificare correttamente l'organo e per una classificazione precisa dello stadio, essenziale per comprendere se l'emangioma necessita di un trattamento o se sia probabile una sua regressione spontanea, come accade nella maggioranza dei casi.

Nella loro fase precoce (stadio 1 e 2) gli HOI sono caratterizzati dalla presenza di una massa di tessuto molle altamente vascolarizzata che evidenzia pattern di flusso ad alta velocità durante la fase proliferativa; successivamente si evidenzia una più bassa densità vasale con la presenza di tessuto iperecogeno in ragione della degenerazione del tessuto adiposo nella fase di regressione (Tabella 3). Il fatto che sia normalmente iperecogeno e non ipoecogeno è dovuto al contenuto di grasso. I vasi sono ipo o anecogeni, diversamente dalla gran parte della massa.

Gli emangiomi congeniti possono essere lobulati; i vasi hanno una architettura a "palizzata". Per questa ragione l'ecografia costituisce una tecnica di immagine non invasiva estremamente utile per permettere la differenziazione tra emangiomi e VM; si tratta infatti dello studio di prima linea effettuato nei bambini. Dal punto di vista clinico, se la massa è insediata ben in profondità e localizzata nel tessuto sottocutaneo o nello strato muscolare, l'emangioma può ricordare una VM. In questi casi può rivelarsi impossibile effettuare una diagnosi clinica e sono quindi necessari indagini strumentali per confermare di quale delle due entità si tratti.

Di norma gli emangiomi in fase proliferativa si presentano sotto forma di massa solida e ben circoscritta, composta da un tessuto parenchimale fortemente ipervascolarizzato. La maggior parte degli emangiomi è ipoecogena, sebbene secondo gli studi fino al 18% degli emangiomi sia iperecogeno. Gli emangiomi evidenziano un segnale Doppler ad alto flusso con forme d'onda arteriose a bassa resistenza.

Tabella 3. Correlazione della presentazione clinica e caratteristiche degli HOI all'eco-color Doppler (CCDS)

Stadio	Forma clinica	Eco-color doppler
S I Fase prodromica	Macchie rosse/bianche; teleangectasia, edema sfumato	Perdita della struttura cutanea, assenza di struttura, spazio ipoecogeno, assenza di vasi patologici
S II Fase iniziale	Perdita della struttura cutanea tipica, aumento dello spessore e indurimento	Centro ipoecogeno, inizio di ipervascolarizzazione ai margini
S III Fase proliferativa	Infiltrato cutaneo di colore rosso acceso, diffusione piatta, aumento dello spessore sottocutaneo, infiltrazione delle aree circostanti, anche in prossimità degli organi, possibile ulcerazione centrale precoce	Aumento dell'iperperfusion intratumorale, densità della parte centrale del vaso, vaso nutrizionale tumorale, vene di drenaggio con profilo di flusso arterioso
S IV Fase di maturazione	Colore pallido e livido, riduzione della crescita, possibile ulcerazione tardiva su vene di drenaggio	Riduzione della densità dei vasi centrali, aumento delle vene di drenaggio ectasiche, riduzione dell'arterializzazione delle vene di drenaggio, iperecogenicità centrale
S V Fase di regresso	Ipopigmentazione, cute rugosa, teleangectasie attorno alle vene di drenaggio sottocutaneae, indurimento sottocutaneo palpabile	Aree iperecogene circoscritte, perdita della struttura tissutale tipica, pressoché totale assenza di vasi del tumore centrale, residui di irrorazione delle arterie tumorali, residui di vene di drenaggio ectasiche

L'analisi spettrale del flusso arterioso e venoso e la misurazione delle velocità di flusso risultano estremamente utili ai fini dell'identificazione delle caratteristiche del flusso Doppler degli emangiomi in base alla elevata densità dei vasi e del picco arterioso Doppler: la densità del vaso che supera il valore di cinque per cm^2 e un picco arterioso Doppler superiore a 2 kHz sono, se presi congiuntamente, altamente specifici, con un valore predittivo positivo del 97% per la diagnosi di emangioma proliferativo.

Per questa ragione lo studio ecografico in un bambino valutato per un emangioma deve fornire le informazioni indicate di seguito:

Principi generali

Tutti i reperti ecografici vanno interpretati nel contesto della presentazione clinica, con particolare riferimento al momento dell'insorgenza, all'anamnesi familiare e alla velocità di progresso.

B-Mode

- ◆ Morfologia ecografica generale della lesione e se questa sia composta principalmente di massa solida di tessuto molle (tumore) o di canali vascolari con scarsa presenza di tessuto molle (malformazione vascolare).
- ◆ Misurazione della lesione in lunghezza e in diametro trasversale.
- ◆ Localizzazione rispetto a punti di repere noti.
- ◆ Localizzazione e profondità della lesione a livello tissutale (sottocutaneo, intramuscolare, intermuscolare, periarticolare, intra-articolare, ecc.).
- ◆ Comprimibilità dei canali vascolari e presenza o assenza di trombo all'interno.
- ◆ Necessità di identificare e commentare i segni di trattamenti precedenti (pareti o segmenti iperecogeni) e la presenza di sclerotrombo e cicatrici chirurgiche.

Caratteristiche del flusso

- ◆ Esame spettrale, color Doppler e Power Doppler a conferma delle caratteristiche del flusso.
- ◆ Le caratteristiche del flusso (assenza di flusso, flusso basso o flusso alto) devono essere determinate a seconda dello stadio dell'emangioma.

Ulteriori osservazioni

Vanno formulati commenti su quanto indicato di seguito:

- ◆ se la lesione sia monolaterale o bilaterale;
- ◆ se il tessuto sottostante evidenzia ipertrofia o atrofia.

Risonanza magnetica nucleare (RMN)

La RMN è la procedura di scelta dopo la valutazione ecografica per l'esame di tutte le CVM: la RMN permette una migliore definizione e risoluzione spaziale e un campo visivo più ampio rispetto all'ecografia, oltre a possedere la capacità intrinseca di visualizzare il flusso ematico e le caratteristiche dei tessuti senza il ricorso alla radiazione ionizzante. Tuttavia entrambe le tecniche permettono l'acquisizione multiplanare.

Nello studio delle anomalie vascolari è necessario l'impiego di strumentazione ad alta potenza (almeno 1,5 Tesla) per permettere un migliore contrasto e una migliore risoluzione spaziale che consentano la rilevazione anche di anomalie di piccole dimensioni.

Gli svantaggi della RMN stanno nei tempi necessari e nella rumorosità, oltre al fatto che l'esame potrebbe essere causa di spavento nei bambini, specialmente nei più piccoli. In questi soggetti può quindi essere necessaria la sedazione per l'effettuazione della RMN.

Ciascuna anomalia vascolare presenta caratteristiche uniche alla RMN che sono riassunte nella Tabella 4.

Il protocollo tipico di immagine per le CVM prevede l'effettuazione di sequenze *spin echo* (SE) o *fast spin echo* (FSE) pesate in T1 assiali rispetto alla lesione, generalmente con soppressione del grasso, al fine di evidenziare la lesione; le immagini ottenute dopo l'iniezione di gadolinio sono utili per distinguere tra LM e VM, che presentano immagini simili nell'acquisizione normale e in quella angiografica. Le sequenze SE possono inoltre identificare assenze di segnale che rappresentano le arterie afferenti.

Le immagini pesate in T2 (FSE con soppressione del grasso o in alternativa immagini STIR - short tau inversion recovery) su almeno due piani si sono rivelate estremamente sensibili e specifiche per il rilevamento della portata e della profondità della lesione, a causa della presenza di un'intensità elevata del segnale della lesione rispetto a una bassa intensità di segnale di tessuto adiposo, muscolare e osseo; queste sequenze possono anche evidenziare il contenuto della malformazione.

Le tecniche di angio-RM (MRA) completano le sequenze convenzionali della RMN. Le tecniche tradizionali a tempo di volo (Time-of-Flight – TOF) e di contrasto di fase sono ormai state abbandonate nello studio delle CVM, preferendo loro tecniche di MRA con mezzo di contrasto (CE-MRA). Queste tecniche utilizzano sequenze tridimensionali pesate in T1 con soppressione del grasso: il mezzo di contrasto (chelati di gadolinio) viene iniettato in una vena periferica, con conseguente accorciamento dei tempi di rilassamento in T1.

Sebbene siano numerose le tecniche descritte per l'effettuazione della CE-MRA, l'angio-RM tridimensionale a risoluzione temporale con sottrazione digitale appare la migliore modalità per la valutazione delle anomalie vascolari. Con questa tecnica vengono effettuate acquisizioni seriali di

durata pari o inferiore a 10 secondi in rapida successione. Appare certo che almeno una acquisizione coinciderà con la fase arteriosa, mentre almeno una coinciderà con la fase venosa dell'accumulo. Naturalmente per una visualizzazione ottimale è necessaria la massimizzazione della risoluzione temporale: il miglioramento delle tecniche di elaborazione dei dati permette di generare immagini tridimensionali ogni due secondi.

Nel confronto con l'angiografia convenzionale, la CE-MRA presenta il vantaggio di permettere l'effettuazione di ricostruzioni multiplanari, di non utilizzare radiazioni ionizzanti e di essere molto meno invasiva. Gli svantaggi della CE-MRA sono dovuti al fatto che la risoluzione spaziale e l'area di interesse sono influenzate dall'alta risoluzione temporale; la MRA manca inoltre della selettività che può invece essere garantita da un cateterismo selettivo.

Il Panel raccomanda l'utilizzo della risonanza magnetica quale test non invasivo essenziale unitamente alla valutazione ecografica. La risonanza magnetica consente una migliore risoluzione spaziale e permette l'ottenimento di un campo di analisi più ampio.

L'esame permette di evidenziare le diverse componenti anatomiche sulla base della stimolazione magnetica degli organi e garantisce la migliore valutazione possibile del coinvolgimento d'organo nella malformazione (GRADO 1B).

Malformazioni venose extratrancolari (VM)

La RMN e la flebografia RM (MRV) sono ottimi test per la valutazione delle VM. Si tratta di test affidabili che permettono di confermare la portata e la tipologia della VM, rilevare i vasi di irrorazione e di drenaggio, distinguere tra diversi tessuti molli (muscolo, tessuto adiposo) e strutture vascolari. RMN e MRV costituiscono quindi tecniche di immagine essenziali per garantire una diagnosi estremamente accurata prima di effettuare qualsivoglia intervento sulle VM.

I reperti della RMN sulle VM, come ad esempio l'aspetto tipico delle VM quale insieme di strutture serpentine e il rapporto con strutture e tessuti adiacenti, sono stati approfonditamente descritti nella sezione diagnostica relativa alle VM. Di norma i reperti evidenziano un segnale da basso a intermedio nelle sequenze pesate in T1 e un alto contrasto nelle sequenze FSE pesate in T2 o nelle sequenze STIR, in cui le malformazioni vascolari vengono ben distinte rispetto al tessuto adiposo circostante. In caso di trombosi o di emorragia si evidenziano segnali disomogenei nelle immagini pesate in T1. Le lesioni da VM possono essere localizzate o diffuse e presentano di norma margini lobulati.

Un lento riempimento della malformazione risulta visibile con l'utilizzo di mezzo di contrasto. Questa caratteristica delle VM risulta importante nella differenziazione rispetto alle LM e ad altre lesioni cistiche che non presentano accumulo del mezzo di contrasto dopo l'iniezione di gadolinio.

Le caratteristiche morfologiche delle VM si correlano con il successo della scleroterapia. Margini ben definiti e dimensioni inferiori ai 5 cm sono predittori di un risultato positivo in seguito a terapia con etanolo.

Malformazioni linfatiche extratrancolari (LM)

L'aspetto delle LM alla RMN varia a seconda della dimensione della cisti. Le LM microcistiche si presentano di norma quali aree diffuse con segnale basso nelle immagini pesate in T1 e alta intensità di segnale nelle sequenze pesate in T2. Queste cisti sono di dimensioni troppo ridotte per essere identificate singolarmente alla RMN. Le LM microcistiche possono avere un aspetto completamente avascolare o mostrare un lieve flusso.

Al contrario, le LM macrocistiche sono caratterizzate dalla presenza di cisti e di setti ben definiti. Le cisti presentano una bassa intensità di segnale alle sequenze pesate in T1 e appaiono

notevolmente iperintense nelle immagini pesate in T2. È spesso possibile identificare un livello fluido-fluido all'interno della cisti, in ragione della presenza di sangue o proteine. L'assenza di flusso o la presenza di flusso intralesionale non è tipica delle LM.

In seguito a iniezione di mezzo di contrasto i setti e le pareti delle cisti evidenziano un lieve flusso. Gli spazi cistici non presentano flusso, caratteristica che permette di differenziarli dalle VM. Tuttavia a volte un flusso a livello della cisti può essere rilevato dopo la terapia (chirurgica o percutanea), oppure nel caso di formazioni miste (linfatico-venose). In caso di reflusso chiloso sono indicate la PET o la TAC.

Malformazioni linfatiche troncolari (LM): linfedema primario

La RMN con o senza mezzo di contrasto è indicata per l'ulteriore valutazione approfondita di sovracrescita tissutale, patologia pelvica, drenaggio linfatico ostruito o malformazioni nei pazienti che presentano una forma combinata di malformazioni vascolari (ad esempio KTS).

Nel linfedema le immagini rivelano una distribuzione caratteristica dell'edema a livello del compartimento epifasciale, con pattern a nido d'ape e ispessimento cutaneo. Nell'edema venoso entrambi i compartimenti epi e sottofasciale risultano coinvolti, mentre nel lipedema si riscontra accumulo di grasso in assenza di fluidi.

La RMN si rivela inoltre utile nell'identificazione dei linfonodi e dell'ingrossamento dei tronchi linfatici, come pure nella differenziazione delle varie cause di ostruzione linfatica nel linfedema secondario. Le informazioni anatomiche ottenute dalla RMN possono andare a completare la valutazione funzionale fornita dalla linfo-scintigrafia. Talvolta queste fonti aggiuntive di informazioni si rivelano necessarie per formulare la diagnosi e per assumere le decisioni terapeutiche necessarie.

Malformazioni artero-venose extratroncolari (AVM)

Le AVM presentano un aspetto notevolmente differente alla RMN rispetto alle malformazioni corrispondenti a basso flusso (VM). Alla RMN una AVM si presenta come un'alterazione scarsamente definita a livello di tessuto molle, con intensità di segnale variabile in entrambe le immagini pesate in T1 e in T2, con ingrossamento dei vasi sanguigni in presenza sia di arterie afferenti (arterie di irrorazione), sia di vene efferenti dilatate senza una massa visibile a seconda dei vari livelli.

Nelle AVM i vasi sanguigni causano assegni di segnali lineari o arrotondati nelle sequenze SE pesate in T1 che corrispondono ad una iperintensità di segnale nelle sequenze GRE. Il "nido" è disomogeneo, caratterizzato da un intreccio di assenze di segnali multiple nelle sequenze pesate in T1 in presenza di vene displasiche, ben evidenziate nelle sequenze pesate in T2. Può inoltre evidenziarsi un ispessimento cutaneo, una maggiore quantità di tessuto adiposo e la presenza di atrofia muscolare in prossimità delle AVM.

Le AVM possono avere influenza a livello osseo e quindi causare ipoplasia, riduzione dello spessore corticale e demineralizzazione; il coinvolgimento osseo diretto viene identificato attraverso la presenza di vasi intraossei ad alto flusso. Le alterazioni circostanti il segnale tissutale (indicative di edema) possono essere identificate grazie alla RMN. Questo aspetto può essere confuso con la presenza di una massa: si tratta di un reperto spesso identificato quando la AVM è localizzata a livello della guaina muscolare; in questo caso la diagnosi differenziale tra AVM e tumore vascolare (rhabdomyosarcoma, emangiopericitoma, angiosarcoma) può rivelarsi estremamente difficoltosa.

Gli elementi utili nella diagnosi delle AVM sono quindi rappresentati da presenza di grasso all'interno della lesione, atrofia muscolare e assenza di edema circostante.

La CE-MRA viene utilizzata ai fini dell'identificazione di una dilatazione delle arterie e delle vene, per una visualizzazione precoce delle vene di drenaggio e per fornire dettagli dell'anatomia vascolare che possano rivelarsi utili nel trattamento o per l'effettuazione dell'angiografia.

Valutazione post-trattamento

L'effetto della terapia sulle malformazioni vascolari può essere misurato in base alla riduzione della dimensione o del flusso. Nelle malformazioni extratrancolari la terapia può consistere nell'iniezione di sostanze sclerosanti o nell'escissione chirurgica per le malformazioni a basso flusso e nell'embolizzazione transarteriosa per le malformazioni ad alto flusso. La risposta biologica alla scleroterapia con qualsivoglia sostanza è comunque lunga e il processo di cicatrizzazione può durare alcuni mesi. In questi casi la valutazione dei risultati e l'indicazione per un'ulteriore terapia si basano sull'iniezione di gadolinio che permette il rilevamento dell'area di perfusione.

Tabella 4. Caratteristiche delle immagini RMN per le anomalie vascolari

Patologia vascolare	Caratteristiche della RMN
Emangioma dell'infanzia (HOI)	Nella fase proliferativa comparsa di una massa ben lobulata con bassa intensità di segnale alle immagini pesate in T1 e con alta intensità di segnale nelle immagini pesate in T2; assenza di flusso nelle immagini SE pesate in T1, assenza di edema perilesionale e flusso omogeneo precoce. Fase di involuzione: sostituzione del grasso con segnale intenso nelle immagini pesate in T1 e riduzione del fluido.
Malformazioni venose (extratrancolari)	Masse lobulate e talvolta con presenza di setti con bassa intensità di segnale alle immagini pesate in T1 e alta intensità di segnale alle immagini pesate in T2; assenza di flusso nelle immagini pesate in T2 con saturazione di grasso (fleboliti), lento e graduale flusso nelle immagini ritardate visualizzate con mezzo di contrasto
Malformazioni linfatiche (extratrancolari)	Medesime caratteristiche delle malformazioni venose. Nessun fluido nelle malformazioni microcistiche. Fluido a livello del setto e del margine nelle malformazioni macrocistiche.
Capillari	Lesioni dello spessore cutaneo
Malformazioni artero-venose (extratrancolari)	Ingrossamento delle arterie di irrorazione e delle vene di drenaggio. Assenza di fluido nelle sequenze SE pesate in T1; flusso precoce a livello del nido delle arterie e delle vene di drenaggio.

Emangioma dell'infanzia (HOI)

La RMN non si rivela utile nella diagnosi dell'HOI e può rivelarsi necessaria solamente per le localizzazioni più particolari e profonde laddove l'ecografia non sia possibile. Tuttavia nei casi di

KHE e NICH, la RMN si rivela importante per il rilevamento delle infiltrazioni a carico del tessuto molle e osseo, nonché come guida per la biopsia.

La RMN costituisce quindi il secondo test non invasivo per la diagnosi differenziale dell'emangioma e delle VM, sebbene non possa svolgere un ruolo tanto rilevante quanto l'ecografia. La RMN può essere indicata quale conferma diagnostica nel caso in cui i reperti ecografici non risultino chiari. Si tratta di una tecnica di indagine che permette una migliore definizione dell'anatomia e della vascolarizzazione della lesione, ciò che consente quindi di distinguere gli emangiomi dalle VM. In numerosi casi la RMN e l'ecografia con immagini a colori si rivelano complementari.

Le caratteristiche del tessuto coinvolto variano a seconda della fase biologica. Nella fase proliferativa gli HOI appaiono quali masse lobulate ben definite, iperintense nelle immagini pesate in T2 e con intensità intermedia nelle immagini pesate in T1. Di norma le vene di drenaggio più prominenti vengono identificate a livello centrale e periferico, mentre è possibile identificare anche alcuni vasi arteriosi ad alto flusso di più piccole dimensioni. Si rileva un accumulo intenso, uniforme e diffuso in seguito alla somministrazione endovenosa di chelati di gadolinio. Di norma non si rileva edema perilesionale. In presenza di edema è utile ricorrere alla biopsia tissutale al fine di escludere la presenza di un sarcoma.

Gli emangiomi in fase di involuzione si presentano in maniera varia ed eterogenea, con quantità crescente di tessuto fibroso, tessuto adiposo e aumento di segnale, evidenti nelle sequenze pesate in T1 con minore flusso vascolare.

Emangiomi congeniti

I reperti della RMN sono simili a quelli degli HOI, ma con una componente venosa più rilevante e con la possibile presenza di aneurismi vascolari e shunt artero-venosi. Per quanto riguarda i RICH, l'ecografia è sufficiente, ma nei KHE e NICH progressivi risulta utile una RMN aggiuntiva. In caso di sviluppo della sindrome di Kasabach-Merritt (KMS), il segnale diviene molto più intenso con l'edema interstiziale, come già accade con l'ecografia. La riduzione di questi segni si correla con la normalizzazione della coagulopatia, sebbene la trombocitopenia possa protrarsi nel tempo.

Tomografia computerizzata (TAC)

Sebbene la RMN si faccia preferire nella valutazione delle CVM, in alcuni casi la TAC può sostituire o completare la RMN: la TAC è un'alternativa alla RMN in quei pazienti affetti da insufficienza respiratoria o cardiaca, in ragione della velocità dell'acquisizione delle immagini. Naturalmente è una tecnica utile in quei pazienti che presentano controindicazioni alla sedazione talvolta necessaria nella RMN ed è preferibile alla RMN per ottenere immagini di anomalie vascolari dell'intestino e dei polmoni. Presenta inoltre un minor numero di artefatti rispetto alla RMN in pazienti con spirali per embolizzazione o in presenza di clip metalliche. Rispetto alla RMN, la TAC permette una migliore definizione delle alterazioni dell'architettura ossea, oltre a identificare fleboliti o altre calcificazioni distrofiche. In presenza di un coinvolgimento osseo in una CVM (in particolare in una lesione ad alto flusso vascolare), la TAC può fornire informazioni aggiuntive rispetto alla RMN.

Gli effetti avversi sono rappresentati dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti e dalla necessità di utilizzare un mezzo di contrasto per la visualizzazione dei vasi. Il problema dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti riveste particolare importanza nell'età pediatrica, con riferimento alla potenziale cancerogenicità della TAC.

Alla TAC spesso le VM si presentano sotto forma di lesioni ipodense o disomogenee con un lento accumulo dalla periferia dopo l'iniezione del mezzo di contrasto. La fleboTC presenta caratteristiche uniche nella valutazione di vene ostruite, anomale, atresiche o assenti, come pure di altre anomalie troncolari delle vene di maggiori dimensioni a livello del torace, dell'addome e della pelvi. La TAC permette di identificare accuratamente la patologia sottostante, confermando l'ostruzione venosa o la compressione estrinseca e delineando le variazioni anatomiche, nonché la portata della trombosi venosa.

Le LM evidenziano masse piene di fluido e a bassa attenuazione, talvolta con livelli di fluido-fluido e accumulo di contrasto periferico a livello della parete.

La TAC con mezzo di contrasto delle AVM con la tecnica del *bolus tracking* (angio-TAC - CTA) per il conseguimento di uno studio ottimale dei vasi arteriosi permette di rivelare numerose arterie di irrorazione ingrossate con un rapido shunt del contrasto in vene di drenaggio ingrossate, senza un significativo e concomitante accumulo tissutale che normalmente dovrebbe rilevarsi in una rete capillare normale. La TAC con mezzo di contrasto fornisce una quantità significativamente maggiore di informazioni nelle AVM rispetto a qualunque altra malformazione vascolare, poiché è in grado di fornire un insieme differenziato di dati tridimensionali che permettono una mappatura e una misurazione accurata delle strutture arteriose, venose e del nido, oltre a garantire una valutazione dei pattern di flusso per il ricorso alla radiologia interventistica o per la pianificazione chirurgica che si rivela possibile in particolare in ragione delle numerose opzioni successive all'elaborazione.

Le VM sono lesioni eterogenee caratterizzate da un accumulo lento dalla periferia dopo l'iniezione del mezzo di contrasto. Nelle AVM l'arteria afferente, le vene efferenti e il nido vengono tutti adeguatamente definiti.

La fleboTC presenta un valore unico nella valutazione di vene ostruite, anomale, atresiche o del tutto assenti, come pure di altre anomalie troncolari delle grandi vene a livello toracico, addominale o pelvico. Permette inoltre un'accurata identificazione della patologia sottostante, conferma la presenza di un'ostruzione venosa o di una compressione estrinseca e consente di delineare le variazioni anatomiche, nonché la portata della trombosi venosa.

La TAC con mezzo di contrasto per endovenosa è stata utilizzata nella diagnosi differenziale di emangiomi e VM. Tuttavia la TAC richiede una significativa esposizione a radiazioni ionizzanti, ciò che ne fa uno strumento meno utile, pur garantendo una risoluzione superiore in caso di lesioni ossee.

La RMN standard non viene considerata una tecnica adeguata per una evidenziazione precisa del nido o della connessione artero-venosa. La CTA fornisce informazioni anatomiche di gran lunga superiori, permettendo talvolta di evidenziare l'anatomia arteriosa e venosa ad alti livelli di dettaglio, pur risultando inferiore in tutti gli aspetti rispetto alla più recente tecnica della CE-MRI.

Anche se la CTA fornisce un dettaglio anatomico di maggiore precisione rispetto alla RMN, in particolare per i vasi sanguigni di piccole dimensioni, i vantaggi di un esame TAC che sia clinicamente giustificato superano sempre i rischi a carico del singolo bambino; inoltre deve sempre essere valutata la necessità di inviare il soggetto ad un centro⁷ in grado di effettuare la CE-MRI.

La RMN rimane la tecnica di scelta nella diagnosi delle anomalie vascolari ad alto flusso per questo gruppo specifico. Solamente nel caso in cui si intervenga su una AVM in un'area critica di difficile trattamento viene indicata la TAC, evenienza peraltro estremamente rara.

Si raccomanda l'effettuazione della TAC quale test utile, in particolare con mezzo di contrasto, in grado di consentire un'eccellente risoluzione spazio-temporale. Le sue principali indicazioni sono malformazioni toraciche e viscerali, oltre ad AVM con coinvolgimento osseo (GRADO 1C).

Valutazione radiologica convenzionale: Radiografia in bianco e scanogramma osseo

Gli scanogrammi sono radiografie delle ossa lunghe che forniscono una misurazione accurata della lunghezza delle stesse negli arti inferiori e superiori. Gli scanogrammi sono indicati per la valutazione di qualsivoglia discrepanza della lunghezza ossea tra gli arti. L'auspicio è che vengano sviluppati criteri oggettivi che ne permettano un utilizzo su più vasta scala.

Le tecniche radiologiche convenzionali sono tese ad identificare il coinvolgimento osseo nelle CVM. Le ossa possono presentarsi allungate, accorciate, deformate, ispessite o assottigliate a causa dell'osteolisi. La causa patologica si correla con l'ischemia degli osteoblasti, che comporta uno stimolo alla crescita o alla compressione dell'osso da parte delle strutture circostanti o delle vene, oltre alla stasi linfatica.

La calcificazione dei tessuti molli costituisce una caratteristica distintiva delle VM. Encondromi multipli sono tipici della sindrome di Maffucci, con tendenza a progredire verso forme maligne.

Il Panel raccomanda l'utilizzo di radiografie in bianco quale test essenziale nel rilevamento delle patologie ossee correlate con le CVM. Vanno identificate tutte le alterazioni ossee, ivi compresi allungamento, accorciamento, encondromi e malattia dell'osso fantasma. Queste immagini sono utili anche nel rilevamento della presenza di calcificazioni (fleboliti) a carico dei tessuti molli quale elemento caratterizzante le VM (GRADO 1B).

Valutazione diagnostica invasiva

- ◆ Venografia/flebografia ascendente, discendente e/o segmentale
- ◆ Arteriografia standard e /o selettiva
- ◆ Angiografia percutanea per puntura diretta: arteriografia, flebografia, varicografia, linfografia

La diagnosi di base della CVM si rivela di norma sufficiente con un'adeguata combinazione di test non invasivi e/o minimamente invasivi; i test "invasivi" sono solo raramente necessari ai fini della formulazione della diagnosi di VM e possono essere posticipati fino a quando si riveli necessario l'intervento. Questi test vanno infatti effettuati in fase di pianificazione del trattamento, che sia chirurgico o endovascolare. Tuttavia test invasivi possono essere richiesti anche a scopo diagnostico in quei casi in cui i test non invasivi o minimamente invasivi (ad esempio TAC e/o RMN) non siano in grado di confermare la diagnosi o di fornire dettagli diagnostici rilevanti essenziali per la scelta terapeutica.

Ad esempio, una lesione da VM tronculare ostruttiva lungo la vena iliaca necessita spesso di informazioni anatomiche più precise. La flebografia ascendente combinata con l'ecografia intravascolare (IVUS) si rivela essenziale per un'adeguata gestione. La flebografia discendente rappresenta uno strumento indispensabile nella valutazione del reflusso venoso profondo lungo le vene pelviche e/o le vene sciatiche. Questi studi sono necessari prima di procedere al trattamento con emboloterapia.

La flebografia per puntura diretta costituisce un'ulteriore metodologia utile per l'identificazione di una vena efferente di grandi dimensioni in lesioni extratrancolari. Tali vene possono essere trattate in anticipo in modo da permettere una terapia più efficace con un rischio ridotto di recidiva, con successiva embolizzazione o scleroterapia.

L'angiografia non ha un ruolo nella diagnosi o nel follow-up delle malformazioni vascolari a basso flusso; questa tecnica deve essere utilizzata solamente nelle AVM quale tabella di marcia per un'ulteriore definizione della lesione e per la pianificazione di una terapia adeguata. Al fine di minimizzare l'esposizione alla radiazione, nei pazienti giovani di norma queste tecniche vengono effettuate al momento del trattamento.

Gli studi devono prevedere:

- ◆ arteriografia selettiva e superselettiva
- ◆ flebografia percutanea per puntura diretta

Flebografia

La flebografia permette non solamente di determinare le caratteristiche emodinamiche della lesione, ma anche di effettuare la classificazione della VM sulla base della sua anatomia per quanto attiene ai pattern di comunicazione con il sistema venoso drenante. In base all'aspetto delle VM e del sistema venoso drenante durante la flebografia, tutte le VM possono essere classificate in quattro gruppi distinti: tipo I (VM isolate senza drenaggio venoso apprezzabile alla flebografia), tipo II e tipo III (con evidenza rispettivamente di drenaggio venoso normale e allargato) e tipo IV (caratterizzate da vene essenzialmente displasiche ed ectasiche).

Dal punto di vista diagnostico, la valutazione flebografica della pervietà e delle varianti anatomiche del sistema venoso profondo merita un'attenzione particolare oltre alla classificazione flebografica delle VM. Sebbene non offra informazioni sulla localizzazione delle VM o sul coinvolgimento delle strutture anatomiche circostanti, fornisce comunque dati utili per la pianificazione del trattamento, soprattutto quando la scleroterapia viene considerata quale opzione terapeutica.

La flebografia ascendente si rivela solo raramente necessaria per la diagnosi di una malformazione vascolare. Il ruolo della flebografia ascendente si limita alla diagnosi delle patologie venose troncolari, con particolare riferimento alla patologia ostruttiva.

La flebografia discendente è indicata nell'avalvulazione e nelle malformazioni pelviche, sciatiche e viscerali. La flebografia per puntura diretta viene impiegata nel trattamento delle lesioni da VM extratrancolari. Attraverso questa procedura è possibile visualizzare il drenaggio in deflusso della malformazione, oltre a poter distinguere tra le quattro tipologie a seconda delle vene di drenaggio.

Si consiglia la flebografia per puntura diretta per la valutazione del deflusso venoso della lesione. Questa infatti permette di valutare le probabilità di successo di una procedura chirurgica vascolare o della scleroterapia (GRADO 1A).

Raccomandiamo inoltre il ricorso alla flebografia retrograda per la valutazione dell'incompetenza venosa profonda degli arti inferiori e delle malformazioni viscerali e pelviche (GRADO 1B).

Arteriografia

L'arteriografia è stata sostituita dalla RMN e dalla TAC nella gestione delle CVM in generale, ma rimane ancora lo standard di riferimento per la valutazione definitiva delle AVM e per stabilire la

pianificazione del trattamento delle stesse, una volta che queste siano già state esaminate con strumenti diagnostici non invasivi.

È necessario disporre di immagini panoramiche e superselettive in modo da poter evidenziare le arterie di irrorazione in direzione del nido. È possibile adottare una classificazione arteriografica degli shunt artero-venosi al fine di guidare la terapia come già precedentemente esaminato in dettaglio.

Si raccomanda il ricorso all'arteriografia quale indagine invasiva preoperatoria. Tale indagine deve essere riservata a quei pazienti che necessitano di terapia e va effettuata da centri in grado di somministrarla (GRADO 1B).

Linfografia

I test invasivi sono necessari per l'effettuazione della diagnosi di LM solo in casi rasi; tuttavia tali test sono di quando in quando necessari per la diagnosi differenziale. Studi aggiuntivi con test invasivi, come la linfangiografia percutanea per puntura diretta, possono di norma essere posticipati alle fasi successive qualora sussista la necessità di affinare la diagnosi, oppure qualora si valuti la necessità di ricorrere alla chirurgia o ad altri interventi terapeutici invasivi. In caso contrario tali test invasivi devono essere utilizzati esclusivamente nella stesura della tabella di marcia della terapia successiva, laddove necessario.

La linfangiografia convenzionale con contrasto oleoso, specialmente se accoppiata alla TAC, viene ancora utilizzata con buoni risultati in pazienti selezionati affetti da displasia chilosa e disturbi del reflusso gravitazionale, al fine di ottenere una più chiara definizione della portata delle alterazioni patologiche e dei siti di perdita linfatica e del chilo. Si tratta delle uniche indagini diagnostiche in grado di dimostrare chiaramente le patologie dei vasi chiliferi, delle cisti chilifere e del dotto toracico nei casi di chilotorace, ascite chilosa, enteropatia proteino-disperdente, eccetera.

Nella maggior parte dei casi la linfografia è stata sostituita dalla linfoscintigrafia nella diagnosi del linfedema. Si è registrato un ritorno all'utilizzo della linfografia nel caso del linfocele e nella patologia del reflusso chiloso. In questo caso la puntura diretta dei nodi inguinali viene effettuata sotto guida ecografica con infusione di lipiodol. La procedura comporta l'infiammazione delle vie linfatiche e può essere curativa.

Valutazione mediante tecniche di medicina nucleare

Scintigrafia *Whole body blood pool* (WBBPS)

La WBBPS con l'utilizzo di Tc99 costituisce uno strumento estremamente utile per rilevare la presenza di una malformazione vascolare. Con un singolo esame è possibile verificare la presenza di una malformazione vascolare in tutto il corpo. Il punto di forza sta nella possibilità di valutare intere strutture anatomiche tramite un unico esame. Fornisce inoltre dati quantitativi sull'intrappolamento ematico della lesione, ciò che rende possibile la valutazione dei risultati del trattamento.

La WBBPS è un test opzionale per lo screening di lesioni da VM multiple diffuse in tutto il corpo. Permette una valutazione qualitativa e quantitativa delle lesioni da VM, in particolare nel corso delle varie sessioni di scleroterapia quale misura efficace dal punto di vista dei costi. Costituisce inoltre uno strumento eccellente per il follow-up di routine e per la valutazione della terapia, poiché permette di tenere conto dei progressi del trattamento e del decorso naturale della lesione da VM

sulla base di alcuni valori numerici. Consente infine di escludere la presenza di LM, nelle quali il reperto tipico è l'assenza di un pool ematico anomalo sopra la lesione linfatica.

La WBBPS è inoltre un eccellente test opzionale per la valutazione delle AVM. Risulta tuttavia assai più utile per lo screening delle lesioni da CVM nascoste in tutto il corpo, nonché per un'analisi qualitativa della lesione da AVM nel corso della terapia multisessione quale misura efficace dal punto di vista dei costi. È un eccellente strumento per il follow-up di routine sul progresso della terapia e sul suo decorso naturale, in particolare quando la scintigrafia polmonare perfusoria transarteriosa (TLPS) non sia disponibile o fattibile.

Si raccomanda la scintigrafia Whole body blood pool quale strumento estremamente utile per il rilevamento della presenza di malformazioni vascolari in tutto il corpo (GRADO B).

Scintigrafia polmonare perfusionale transarteriosa (TLPS)

In generale la scintigrafia non costituisce un esame essenziale e necessario per la diagnosi di AVM e/o CVM, ma in un numero selezionato di casi permane un'opzione per un'indagine secondaria. La TLPS svolge un ruolo preminente nel determinare il grado di shunt artero-venoso da parte della lesione AVM a livello di un arto.

La TLPS riveste un valore particolare per il rilevamento e la valutazione delle lesioni da microshunt artero-venoso, spesso di difficile identificazione tramite le tecniche convenzionali. Le Micro-AVM si presentano di frequente sotto forma combinata di CVM e malformazione emolinfatica (HLM); la diagnosi mancata o ritardata, con conseguente progresso oltre la tempistica ottimale per l'intervento, può essere evitata esclusivamente ricorrendo alla TLPS.

La TLPS permette di quantificare lo shunt artero-venoso presente in una malformazione, oltre a fornire una misura quantitativa dello stato dello shunt durante la terapia. La TLPS può sostituire il ruolo sostanziale dell'arteriografia tradizionale quale strumento di valutazione di follow-up per le AVM a carico degli arti.

La TLPS non è indicata nella valutazione delle lesioni da VM, mentre la sua funzione principale sta nell'escludere la presenza di lesioni combinate da AVM.

Il Panel raccomanda la scintigrafia polmonare perfusionale transarteriosa per la valutazione dello shunt artero-venoso nelle AVM laddove indicato (GRADO 2B).

Linfoscintigrafia con radionuclidi (LSG)

La LSG è uno studio funzionale che permette di completare le informazioni anatomiche fornite dalla linfangiografia. Non esiste una standardizzazione, né alla data attuale esiste una regola di riferimento.

La LSG viene effettuata attraverso l'iniezione di albumina serica umana marcata con ^{99m}Tc o con colloide di zolfo marcato con ^{99m}Tc per via sottocutanea nel primo e nel secondo spazio interdigitale della mano o del piede; si tratta del test di scelta per confermare o escludere la patologia dei vasi linfatici quale causa dell'edema cronico a carico degli arti.

Il movimento del colloide dal sito dell'iniezione, il tempo di transizione a ginocchia, inguine o ascella, l'assenza o la presenza di collettori linfatici maggiori, il numero e la dimensione di vasi e di nodi (ad esempio nodi poplitei), la presenza di collaterali e di reflusso e l'attività simmetrica con il

lato controlaterale vengono tutti registrati e utilizzati per l'interpretazione. La valutazione semiquantitativa è stata già oggetto di studio, mentre più di recente è stata validata la tecnica della valutazione quantitativa del tempo di transito piede-ginocchio.

La LSG rappresenta il principale esame per la valutazione della linfodinamica degli arti. La registrazione avviene con il paziente a riposo, dopo l'esercizio e dopo un'ora di attività quotidiana. Grazie a questo esame è possibile rilevare la presenza di vasi linfatici profondi e superficiali, nonché la presenza o l'assenza di reflusso. Nei pazienti con perdita linfatica genitale e addominale sussiste l'indicazione per l'esame SPECT al fine di valutare lo status dei linfonodi intraaddominali.

La LSG riveste un ruolo essenziale per escludere una disfunzione linfatica, in particolare in ragione della presenza di una LM tronculare nota come linfedema primario, che spesso è possibile rilevare congiuntamente alla lesione da VM (ad esempio nella KTS).

La LSG rimane la tecnica di riferimento per la valutazione della funzione linfatica, essendo l'unico test in grado di indicarla con chiarezza. I reperti della linfoscintigrafia con radionuclidi forniscono la giusta stadiazione clinica e/o di laboratorio che può rivelarsi essenziale per un'adeguata gestione clinica.

Insieme alla valutazione clinica, la LSG rappresenta la componente più importante nella diagnosi del linfedema cronico.

La LSG è inoltre estremamente utile per l'identificazione di specifiche anomalie linfatiche e ha in larga misura sostituito la linfografia convenzionale con contrasto oleoso nella visualizzazione della rete linfatica. La LSG può essere facilmente ripetuta con rischio minimo. I dati e le immagini ottenute attraverso questa tecnica permettono l'identificazione della funzionalità o disfunzionalità linfatica sulla base della visualizzazione di vasi linfatici, linfonodi e retroflusso del derma, oltre a fornire dati semiquantitativi sul trasporto (linfatico) del radiotracciante.

Tuttavia la LSG non è ancora stata standardizzata per quanto riguarda i diversi radiotraccianti e i dosaggi di radioattività, con diversi volumi di iniezione, siti di iniezione intracutanei o sottocutanei, iniezione epi o sottofasciale, numero di iniezioni, oltre alle differenze tra protocolli di attività fisica passiva e attiva, diverse tempistiche di immagine e tecniche statiche e/o dinamiche.

Il Panel raccomanda la linfoscintigrafia quale principale test non invasivo per la valutazione morfodinamica del circolo linfatico (GRADO 1B).

Esami di laboratorio

Studi sulla coagulazione nelle malformazioni venose

I disturbi della coagulazione si verificano in un alto numero di casi nei pazienti con VM estese e possono comportare eventi tromboembolici potenzialmente gravi, oltre a complicanze emorragiche. Le VM estese sono spesso associate a coagulopatia intravascolare localizzata (LIC). Questa è causata da un flusso stagnante delle lesioni extratroncolari, che comportano un ciclo di trombosi intravascolare e fibrinolisi. A questo quadro può fare seguito una ipofibrinogenemia secondaria (sindrome di von-Willebrand-Juergens) con conseguente emorragia spontanea.

La patogenesi della LIC nelle VM varia rispetto a quella della KMS associata a determinati tumori vascolari, sebbene le due coagulopatie siano strettamente correlate. Differenziare tra le due coagulopatie riveste un'importanza essenziale, dato che il rilevamento precoce della KMS può permettere di evitare un suo progresso in coagulopatia grave con danno multiorgano. La KMS non

esita mai in HOI positiva al GLUT-1, ma in KHE o angiomi a ciuffi. Il NICH progressivo presenta il rischio più elevato.

Attualmente non esistono linee guida basate su prove scientifiche a sostegno della necessità di uno screening per la coagulopatia in pazienti con VM potenzialmente letali. È importante seguire un algoritmo diagnostico accurato per le coagulopatie associate a VM particolarmente estese e che coinvolgano ampie aree superficiali, con coinvolgimento muscolare e/o con fleboliti palpabili.

La valutazione del profilo della coagulazione e dei livelli di D-dimeri è indicata nei pazienti con VM estese. La misurazione dei D-dimeri (un prodotto della degradazione della fibrina cross-linkata) con immunodosaggio a fluorescenza rapido legato agli enzimi viene sempre più utilizzata nei pazienti affetti da VM e viene considerata lo standard di riferimento biochimico per l'esclusione di un episodio di tromboflebite o di eventi tromboembolici. I D-dimeri possono rilevare un segnale di coagulopatia da consumo, evento comune nelle VM.

Livelli elevati di D-dimeri nei casi di VM sintomatiche hanno un valore importante nella valutazione clinica della gravità delle lesioni da VM, sebbene in generale i D-dimeri siano altamente non specifici. I livelli di D-dimeri possono inoltre risultare utili nella diagnosi delle lesioni occulte, oltre che nella differenziazione tra GVM e LM (livelli di D-dimeri nella norma) da altre lesioni venose multifocali²³⁷. Per questa ragione, oltre agli studi di imaging, la misurazione dei D-dimeri plasmatici fornisce un'indicazione diretta della fibrinolisi endogena quale marcatore biologico e va quindi valutata nella diagnosi e nel follow-up delle VM.

In particolare, i pazienti con VM *estese* o con lesioni *ad alto rischio* devono sottoporsi ai seguenti esami di laboratorio:

- ◆ esame emocromocitometrico completo, comprensivo dei livelli di emoglobina e conta piastrinica
- ◆ saggio quantitativo dei D-dimeri
- ◆ fibrinogeno
- ◆ PT, APTT
- ◆ screening della trombofilia

Il Panel raccomanda la misurazione dei D-dimeri per la rilevazione dei valori elevati collegati alla presenza di VM, conta piastrinica e livelli di fibrinogeno nella sindrome di Kasabach Merritt, spesso associata a emangioendotelioma kaposiforme (GRADO 1B)

Istologia

L'esame biptico viene riservato all'effettuazione di una diagnosi accurata e si rileva necessario principalmente nei casi in cui si sospetta che la lesione sia di natura tumorale. In particolare la biopsia può rivelarsi necessaria al fine di differenziare tra AVM, NICH e sarcoma vascolare. Può rendersi necessaria la differenziazione istologica tra HOI ed emangiomi congeniti, che può essere agevolata dalla colorazione GLUT-1 degli HOI, che persiste anche dopo la regressione. Inoltre la biopsia può essere necessaria per differenziare tra GVM e BRBNS. Le GVM sono rivestite da cellule del glomo cuboidali che si colorano positivamente per actina e miosina a livello della muscolatura liscia, con possibilità di differenziazione istologica rispetto alla BRBNS.

Di recente l'immunoistochimica è stata utilizzata nello studio degli emangiomi, ciò che va a sostegno di una nuova classificazione dei tumori vascolari epatici in età pediatrica sulla base dell'espressione di GLUT-1, sostituendo la dicitura "emangioendotelioma epatico infantile", terminologia obsoleta e frequente causa di confusione.

Il Panel raccomanda di ricorrere alla biopsia solamente nei casi dubbi (GRADO 1B).

Valutazione endoscopica

L'esame endoscopico è raccomandato qualora sussista il sospetto che le anomalie vascolari siano a carico di organi intracavitari. Per questa ragione l'esame viene effettuato nell'indagine delle cause dell'emorragia occulta.

Le CVM localizzate a livello del volto e del collo richiedono spesso una faringo-laringo-tracheoscopia precoce, dato che il possibile coinvolgimento della mucosa associata può comportare emorragia, infezione o complicanze respiratorie. Le tecniche di imaging convenzionale possono non rivelarsi sufficientemente precise per rilevare tali lesioni. L'identificazione endoscopica e la distruzione della lesione possono essere conseguite durante la stessa sessione.

Le malformazioni a carico della cavità pelvica e degli arti inferiori spesso necessitano di proctosigmoidoscopia, uretrocistoscopia e/o vaginoscopia (colposcopia) per un rilevamento precoce prima che si verifichi l'emorragia. Ciò vale in particolare nei pazienti affetti da KTS, che va di pari passo con un'elevata incidenza di coinvolgimento gastrointestinale e genitourinario.

L'artroscopia risulta indicata nella valutazione delle lesioni che coinvolgono il ginocchio, dato che le lesioni di piccole dimensioni spesso non vengono rilevate tramite le tecniche di imaging convenzionale. È necessaria una valutazione accurata per la successiva coagulazione laser. I pazienti affetti da BRBNS necessitano di esofago-gastro-duodenoscopia regolare e di una colonscopia completa in ragione dell'elevato rischio di coinvolgimento della mucosa gastrointestinale con conseguente emorragia grave.

Gli HOI con localizzazione periorale/intraorale possono richiedere una valutazione tramite faringo-laringo-tracheoscopia precoce per permettere un rilevamento precoce dell'emangioma subglottico o tracheale concomitante prima che si verifichino i relativi sintomi. La lesione vulvare spesso necessita di vaginoscopia/colposcopia e uretroscopia, mentre le lesioni perianali devono essere sottoposte a proctoscopia.

Test genetici e screening familiare

Mutazioni della linea germinale e somatiche sono state identificate in diverse anomalie vascolari. Le mutazioni della linea germinale sono state rilevate quando gli operatori hanno osservato la presenza a livello familiare di alcune lesioni vascolari; i prelievi ematici di questi soggetti hanno permesso ai ricercatori di identificare queste mutazioni. Si ritiene che sindromi sporadiche si verifichino in ragione della distribuzione a mosaico delle mutazioni somatiche rilevate dallo studio del tessuto interessato.

Perché, come e quando testare pazienti e famiglie in relazione a potenziali mutazioni genetiche? Perché effettuare il test genetico: l'identificazione delle mutazioni della linea germinale può risultare importante per diverse ragioni. Innanzitutto può esservi una storia familiare segnata da individui affetti (ad esempio nel caso della HHT).

Tuttavia talune anomalie vascolari si verificano con penetranza variabile, tale che i genitori del paziente probando possono presentare una mutazione genetica senza che vi sia una manifestazione conclamata della patologia (ad esempio GVM). Qualora i genitori intendano avere altri figli (e sempre che la mutazione genetica sia stata identificata), è possibile effettuare il test genetico prenatale.

Le opzioni includono prelievo dei villi coriali, amniocentesi o test genetici pre-impianto nei casi di fecondazione in vitro di un embrione sano. L'identificazione della mutazione PTEN richiede un'attenta valutazione congiunta riguardo alla necessità di una sorveglianza precoce e costante ai fini del rilevamento precoce di patologie maligne. È inoltre importante educare i pazienti affetti riguardo alla possibilità che i loro figli lo siano a loro volta.

L'identificazione delle mutazioni somatiche può comportare conseguenze per le nuove terapie. In molti casi è consigliata la discussione con uno specialista di genetica umana e/o la consulenza genetica. Negli Stati Uniti numerosi piani assicurativi richiedono la previa autorizzazione all'effettuazione di questo test, che può essere costoso. Alcuni laboratori di ricerca sono interessati a ricevere campioni ematici e/o tissutali del paziente e/o della famiglia per studi genetici. Informazioni aggiornate sui test e sui laboratori che li effettuano sono disponibili nel sito GeneTests all'indirizzo: <http://www.genetests.org/>

Valutazione di follow-up

Il follow-up è necessario per la valutazione dell'evoluzione naturale della patologia e/o dei risultati della terapia. La valutazione di follow-up può essere effettuata grazie a tecniche di indagine non invasive (RMN ed ecografia). Un ingrossamento temporaneo della malformazione può essere una reazione normale a seguito della terapia intravascolare. I risultati possono essere valutati anche utilizzando la WBBPS.

Si raccomanda una valutazione di follow-up al fine di valutare l'evoluzione naturale della patologia e/o i risultati della terapia. Il follow-up dovrà essere basato su indagini non invasive (RMN ed ecografia). (GRADO 1B).

Appendice B. Abbreviazioni

AVM	Malformazione artero-venosa
CM	Malformazione capillare
CVM	Malformazione vascolare congenita
CW-Doppler	Doppler a onda continua
DUS	Ecografia
GLUT-1	Trasportatore-1 del glucosio
GVM	Malformazione glomovenosa
HHT	Teleangectasia emorragica ereditaria
HOI	Emangioma dell'infanzia
KHE	Emangioendotelioma Kaposiforme
KTS	Sindrome di Klippel-Trenaunay
LM	Malformazione linfatica
NICH	Emangioma congenito non involutivo
RICH	Emangioma congenito a rapida involuzione
RMN	Risonanza magnetica nucleare
TAC	Tomografia computerizzata
VM	Malformazione venosa

Appendice C. Mutazioni genetiche nelle anomalie vascolari

Sindrome Manifestazioni cliniche	Mutazione genetica (riferimento bibliografico)
Malformazioni venose cutanee e cutaneomucose	Mutazione attivante il Tie-2 Mutazione della linea germinale Wouters et al, 2010
Teleangectasia emorragica ereditaria (HHT) Malformazioni artero-venose multifocali Piccole AVM puntate a livello cutaneo, <u>mucosa</u> , AVM di maggiori dimensioni a livello polmonare, <u>epatico</u> e <u>cerebrale</u> . Epistassi, emorragia gastrointestinale e intraorale	HHT1 - Endoglina HHT2 - ALK-1 (ACVRL-1) HHT + poliposi giovanile MADH4 Mutazione della linea germinale McDonald et al
Sindromi amartomatose legate a PTEN Malformazioni artero-venose/disturbi tiroidei/tricolemma/predisposizione al tumore	Mutazione PTEN Mutazione della linea germinale Tan, et al 2007; Blumenthal et al, 2008
Malformazioni artero-venose/malformazioni capillari Malformazioni artero-venose con malformazioni multiple a livello dei capillari cutanei	Mutazione RASA-1 Mutazione della linea germinale Mutazione della linea germinale
Malformazioni glomovenose multifocali nodulari, oppure a placca e segmentali, di colore variabile (rosa, porpora, blu scuro)	Mutazione del gene per la glomulina
Sindrome CLOVE escrescenze congenite lipomatose (massa grassa del tronco), malformazioni vascolari, nevi epidermici +/- anomalie renali o ortopediche	Mutazione somatica PIK3CA Kurek et al
Malformazioni capillari	Mutazione somatica GNAQ

	Shirley et al
Sindrome di Proteo	Mutazione somatica AKT1 Lindhurst et al 2001 e 2013
Microcefalia da malformazione dei capillari	STAMPB (S ignal- T ransducing A daptor M olecule B inding P rotein) 2p13.1 McDonnell et al 2013
Linfedema	Geni vari - vedere di seguito Connell et al 2013

Appendice D. Mutazioni genetiche nelle sindromi linfedematose

Sindrome	Caratteristiche cliniche	Informazione genetica (Rif. bibliografico)
Sindrome di Turner	Bassa statura, torace ampio, spazio ampio tra i capezzoli, anomalie scheletriche ed endocrine, linfedema congenito, infertilità	XO
Sindrome di Noonan	Linfedema, facies caratteristica, collo palmato, anomalie cardiache, scheletriche, oftalmologiche, ematologiche e neurologiche	Sporadico o autosomico dominante Eterogeneità genetica Mutazioni di geni coinvolti nelle vie di trasduzione del segnale RAS-MAPK (proteinchinasi mitogeno-attivata) PTPN11 (protein-tirosin-fosfatasi non recettoriale tipo 11) 12q24.1 SOS1, RAF1, KRAS, MEK1 (MAP2K1), NRAS, BRAF, SHOC2, CBL Tartaglia, et al
Sindrome di Klinefelter	Statura alta, scarsi peli su volto e corpo, taurodontismo, linfedema, ginecomastia, microorchidismo, sterilità, disturbi autoimmuni, disturbi emotivi e dell'apprendimento	XXY
Linfedema congenito primario		Autosomico recessivo Chr 5q35.3 Flt4 (mutazione VEGFR3) Ghalamkarpour, et al
Linfedema ereditario tipo IA	Linfedema precoce	Autosomico dominante o sporadico (de novo)

<p>Linfedema Nonne-Milroy</p> <p>Malattia di Milroy</p> <p>Linfedema congenito primario (PCL)</p>		<p>Chr 5q35.3</p> <p>Mutazione eterozigote nel dominio della chinasi di VEGFR3</p> <p>Ghalamkarpour, et al Karkkainen, et al Irrthum, et al</p>
<p>Linfedema tipo IB (LMPH1B; 611944) locus su cromosoma</p>	<p>Insorgenza nell'infanzia, manifestazioni più gravi nella pubertà, linfedema dell'arto inferiore</p>	<p>Autosomico Dominante</p> <p>Chr 6q16.2-q22.1</p> <p>Malik, et al</p>
<p>Linfedema ereditario</p> <p>Tipo IC</p>	<p>Insorgenza precoce, tra 0 e 20 anni di età, linfedema degli arti inferiori, quindi degli arti superiori</p>	<p>Chr 1q41-q42</p> <p>Mutazione del gene GJC2 (Proteina giunzione comunicante, Gamma-2; Connexina 47)</p> <p>Ferrel, et al</p>
<p>Linfedema primario non sindromico (Sindrome di Meige; Linfedema precoce)</p> <p>Linfedema ereditario tipo I</p>	<p>Linfedema ad insorgenza peripubertale</p> <p>Predominanza femminile</p>	<p>Familiare, tuttavia mutazione genetica non ancora identificata</p>
<p>Linfedema primario congenito recessivo</p>	<p>Linfedema con insorgenza alla pubertà o successiva</p>	<p>Mutazione VEGFR3</p> <p>Ghalamkarpour, et al</p>
<p>Sindrome da linfedema-distichiasi</p>	<p>Linfedema degli arti inferiori, spesso asimmetrico, insorgenza peripubertale, distichiasi (ciglia anomale, doppia fila o con singolo pelo), anomalie cardiache, palatoschisi, cisti extradurali e fotofobia, varici a insorgenza precoce</p>	<p>Autosomica dominante</p> <p>Chr 16q24.3</p> <p>FOXC2</p> <p>Brice, et al, Fabretto et al, Fauret et al, Mellor, et al</p>
<p>Ipotricosi-linfedema-teleangectasia (HLTS)</p>	<p>Linfedema degli arti inferiori, teleangectasie</p>	<p>Autosomica recessiva o dominante</p> <p>Chr 20q13.33</p> <p>SOX18</p> <p>Irrthum, et al, Downs et al</p>

Sindrome da microcefalia linfedema corioretinopatia	Microcefalia, microftalmo, +/- corioretinopatia non infiammatoria, +/- ritardo mentale, linfedema	Autosomica recessiva Chr 10q23.33 KIF11 (Kinesin Family Member 11) Ostergaard, et al, Hazan, et al
Sindrome di Emberger	Mielodisplasia (+/- monosomia 7-)→ leucemia mieloide acuta (AML), linfedema primario, +/- verruche, sordità, ipotelorismo lieve, collo palmato, dita sottili	Riscontri a livello familiare Chr 3q21.3 GATA2 Mansour, et al
Epidermodisplasia verruciforme (Sindrome WILD)	Verruche, immunodeficienza cellulo- mediata, linfedema, displasia anogenitale	Associata al virus del papilloma umano Kreuter, et al
Sindrome Linfedema- linfangectasia-ritardo mentale (sindrome di Hennekam)	Linfedema, linfangectasia, ritardo nello sviluppo, appiattimento del volto, dorso nasale ampio e piatto, ipertelorismo, glaucoma, anomalie dentali, perdita dell'udito, anomalie renali	Chr 18q21.32 Gene CCBE1 (Dominio EGF che lega il collagene e il calcio contenente Proteina 1) Hennekam et al, VanBalkom, et al, Alders, et al
Sindrome delle unghie gialle	Sinusite cronica, bronchiectasia/versamento pleurico, unghie gialle (aspetto caratteristico rispetto alle unghie gialle associate al linfedema)	N/A
Sindrome linfedema-colestasi (Sindrome di Aagenaes)	Colestasi neonatale grave, linfedema cronico degli arti	Chr 15q Bull et al, Fruhwirth et al
Osteopetrosi, linfedema, displasia ectodermica ipoidrotica e immunodeficienza (OL- HED-ID)	Osteopetrosi, linfedema, displasia ectodermica ipoidrotica, immunodeficienza	Chr Xq28 Mutazione del gene Nemo (Modulatore essenziale di NF-Kappa-B) Roberts et al
Sindrome di Stewart-Treves	Linfangiosarcoma nel linfedema cronico	Durr, et al, Komorowski, et al